

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI SISTEM PENGHANTARAN OBAT  
TRANSFEROSOM YANG MENGANDUNG PROPRANOLOL HCL**



**SKRIPSI**

Diajukan untuk Memenuhi Salah Satu Syarat Meraih Gelar  
Sarjana Farmasi Jurusan Farmasi  
Fakultas Ilmu Kesehatan  
UIN Alauddin Makassar

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI

**ALAUDDIN**

**MAKASSAR**

**OLEH :**

**ITA PUSPITASARI PASRY**

**NIM. 70100108033**

**FAKULTAS ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI ALAUDDIN MAKASSAR  
2012**

## **PERNYATAAN KEASLIAN**

Dengan penuh kesadaran, penulis yang bertanda tangan di bawah ini menyatakan bahwa skripsi ini benar adalah hasil karya penulis sendiri. Jika di kemudian hari terbukti bahwa ia merupakan duplikat, tiruan, plagiat, atau dibuat oleh orang lain, sebagian atau seluruhnya, maka skripsi dan gelar yang diperoleh karenanya batal demi hukum.

Makassar, Agustus 2012  
Penulis,

**ITA PUSPITASARI PASRY**  
**NIM. 70100108033**



## KATA PENGANTAR



Alhamdulillah rabbil alamin, segala puji hanya milik Allah swt., Tuhan semesta alam yang telah memberi banyak berkah kepada penulis, diantaranya keimanan dan kesehatan serta kesabaran sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Hanya kepada-Nyalah penulis menyerahkan diri dan menumpahkan harapan, semoga segala aktivitas dan produktivitas penulis mendapatkan limpahan rahmat dari Allah swt.

Salam dan salawat kepada Nabiullah Muhammad saw., keluarga dan para sahabat yang telah memperjuangkan agama Islam. Agama yang diridhoi oleh Allah swt.

Skripsi ini merupakan salah satu bagian dari ilmu pengetahuan yang menunjukkan kemampuan penulis dalam khazanah keilmuan terealisasi dalam bentuk skripsi sebagai pedoman untuk menambah wawasan keilmuan ke depannya. Penulis sangat menyadari bahwa apa yang terurai sangat sederhana dan masih jauh dari kesempurnaan, namun bagi penulis penyusunan skripsi ini tidak lepas dari dukungan moral dan material dari semua pihak. Oleh karena itu ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada seluruh pihak yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini.

Terkhusus ungkapan terima kasih dan bakti sedalam-dalamnya kepada Ayahanda Drs. Idhul Fitri Pasry dan Ibunda Dra. Hj. Fatmawati yang memberikan do'a, bimbingan, curahan kasih sayang, serta motivasinya yang senantiasa mengiringi penulis dalam setiap langkah. Terima kasih pula kepada kakakku Ifa Purnamasari Pasry, S.Kg. dan adik-

adikku M. Akbar Pasry dan Muh. Khaidir Pasry serta keluarga besarku atas segala perhatian dan dukungannya selama ini.

Terima kasih pula kepada :

1. Bapak Prof. Dr. H. A. Qadir Gassing HT,MS Rektor Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar yang telah memberikan dukungan demi selesainya skripsi ini.
2. Bapak DR. dr. H. Rasyidin Abdullah, MPH. MH.Kes. Pelaksana Tugas Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Alauddin Makassar atas dukungan dan arahannya.
3. Ibu Fatmawaty M, S.KM., M.Kes. Pembantu Dekan I Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Alauddin Makassar atas dukungan dan arahannya.
4. Ibu Dra. Hj. Faridha Yenny Nonci, M.Si., Apt. Wakil Dekan II Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Alauddin Makassar sekaligus sebagai Kepala Laboratorium Terpadu Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Alauddin Makassar dan penasehat akademik yang telah memberi arahan dan bimbingannya dalam penyusunan skripsi ini.
5. Bapak Drs. Wahyuddin G, M.Ag., Pembantu Dekan III Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Alauddin Makassar atas dukungannya dalam menyelesaikan skripsi.
6. Gemy Nastity Handayani S.Si., M.Si., Apt. Ketua Prodi Farmasi dan sebagai pembimbing kedua dalam penyusunan skripsi ini yang telah banyak berkontribusi besar dalam menyelesaikan skripsi.
7. Isriany Ismail, S.Si., M.Si., Apt. pembimbing pertama atas segala arahan dan bimbingannya yang tidak bisa dinilai dengan materi dan telah meluangkan waktu, tenaga dan pikirannya dalam membimbing penulis sampai selesainya penyusunan skripsi ini.

8. Haeria S.Si., M.Si. Sekretaris Jurusan Farmasi yang senantiasa memberikan arahannya.
9. Surya Ningsi, S.Si., Apt. penguji kompetensi yang senantiasa memberikan arahannya.
10. Drs. H. Azman Arsyad, M.Ag. sebagai penguji agama yang senantiasa memberikan arahan dan sarannya.
11. Dosen dan seluruh staf Jurusan Farmasi atas curahan ilmu pengetahuan dan segala bantuan yang diberikan kepada penulis sejak menempuh pendidikan farmasi, melaksanakan penelitian hingga selesainya skripsi ini.
12. Terima kasih untuk para Laboran, Ahmad Irsyad Aliyah, S.Farm, Apt., Muhammad Rusydi, S.Farm., Apt., Armisman Edy Paturusi, S.Farm., Khisrin Mirwan, S.Farm., Apt., dan Zulfajri.
13. Terima kasih atas saran, bantuan dan ilmunya untuk sahabat-sahabatku telah memberikan masukan dan bantuannya dalam melaksanakan penelitian. Kakak-kakak mahasiswa Farmasi angkatan 2005, 2006, 2007, teman-teman 2008, adik-adik 2009, 2010, dan 2011 atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis melaksanakan pendidikan.

Akhirnya kepada Allah jualah penulis memohon agar kiranya perjuangan penulis dalam penyelesaian skripsi ini dapat menjadi amal saleh dan diberikan pahala yang berlipat ganda. Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih banyak kekurangannya, namun besar harapan, kiranya skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu

pengetahuan dan bermanfaat untuk kebaikan Ummat. Semoga Allah swt., selalu melindungi kita semua. Amin ya Rabbal A'lam.

Makassar, Agustus 2012

**Ita Puspitasari Pasry**



## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Tipe aktivitas surfaktan dengan harga HLB .....	22
2. Formula Tansferosom .....	49
3. Absorbansi Propranolol HCl pada beberapa konsentrasi .....	53
4. Penjerapan obat dalam Transferosom .....	54
5. Penjerapan propranolol HCl pada transferosom .....	68



## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Skema gambar bagian-bagian kulit .....	6
2. Penampang lapisan epidermis .....	7
3. Penampang jaringan ikat bawah kulit .....	11
4. Struktur fosfatidilkolin .....	19
5. Struktur alkohol .....	20
6. Rumus struktur sorbitan ester (span) .....	23
7. Penembusan transferosom melalui pori-pori di lapisan korneum, lapisan paling jauh dari kulit .....	27
8. Perbandingan proses penghantar obat dalam bentuk transferosom dengan bentuk gelembung lainnya .....	28
9. Rumus struktur propranolol HCl .....	30
10. Kurva baku propranolol HCl .....	54
11. Struktur Transferosom.....	59
12. Skema kerja .....	59
13. Formula transferosom 1 .....	69
14. Formula transferosom 2 .....	69
15. Formula transferosom 3 .....	70
16. Formula transferosom 4 .....	70
17. Formula transferosom 5 .....	71
18. Formula transferosom 6 .....	71
19. Transferosom 1 pada Pembesaran 400X .....	71
20. Transferosom 2 pada Pembesaran 400X .....	73
21. Transferosom 3 pada Pembesaran 400X .....	75
22. Transferosom 4 pada Pembesaran 400X .....	76
23. Transferosom 5 pada Pembesaran 400X .....	78
24. Transferosom 6 pada Pembesaran 400X .....	79



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Pembuatan Transferosom dan Karakterisasi .....	66
2. Perhitungan <i>Percent Drug Entrapment</i> (PDE) .....	67
3. Gambar Bentuk Transferosom .....	69
4. Gambar Ukuran Transferosom .....	72



## ABSTRAK

Nama : Ita Puspitasari Pasry  
NIM : 70100108033  
Judul Skripsi : Formulasi dan Karakterisasi Sistem Penghantaran Obat  
Transferosom yang Mengandung Propranolol HCl.

---

Transferosom merupakan sistem penghantar yang memiliki kemampuan untuk memberikan pelepasan terkontrol dari obat yang diangkut serta meningkatkan penetrasi penghantaran obat melalui kulit menuju lapisan yang paling dalam atau sistem sirkulasi sistemik yang disebut penghantaran transdermal. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan formulasi transferosom propranolol HCl dengan penyerapan yang optimum serta karakteristik transferosom yang terbentuk.

Formulasi transferosom dilakukan dengan metode hidrasi lapis tipis, dengan menggunakan variasi fosfatidilkolin dengan konsentrasi 1,25%, 1,50%, 1,75%, 2,00%, 2,25 % dan 3,00%, dengan konsentrasi span 80 dan etanol tetap. Kadar propranolol HCl yang terjerap pada transferosom diukur dengan menggunakan spektrofotometri UV-VIS pada panjang gelombang 290 nm. Penyerapan optimum propranolol HCl pada fosfatidilkolin 1,5 % dengan kadar penyerapan 68,26 %. Transferosom yang terbentuk adalah Multilamellar Vesicles (MLV) dan Multivesicular Vesicles (MVV) dengan ukuran berkisar 2,4  $\mu\text{m}$  sampai 28,8 $\mu\text{m}$ .

## ABSTRACT

Nama : Ita Puspitasari Pasry  
NIM : 70100108033  
Judul Skripsi : Formulation and Characterization Transfersome Drugs Delivery System of Propranolol HCl.

---

Transfersome is the conductor of the system that has the ability to provide controlled release of drugs being transported and intended to increase the penetration of drug through the skin into the inner most layer or the systemic circulation system called transdermal delivery. The aim of this investigation describe the entrapment of propranolol HCl in transfersome and characterized.

The transfersome formulation are prepared by thin-layer hydration method, using variation concentration of phosphatidyl choline 1,25%, 1,50%, 1,75%, 2,00%, 2,25 % and 3,00%, with static concentration of span 80 and etanol. The entrapment of propranolol HCl measured by spectrophotometry in wavelength 290 nm. The transfersome formulation (T2) having 1,5% phosphatidylcholine showing the greatest entrapment 68,26%. Transfersom Multilamellar vesicles are formed (MLV) and Multivesicular vesicles (MVV) with sizes abaout 2,4  $\mu\text{m}$  to 28,8  $\mu\text{m}$ .



# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### ***A. Latar Belakang***

Efek obat umumnya timbul karena interaksi obat dengan reseptor pada sel suatu organisme. Interaksi obat dengan reseptornya ini mencetuskan perubahan biokimiawi dan fisiologi yang merupakan respon khas untuk obat tersebut. Besarnya respon berhubungan dengan konsentrasi obat yang dicapai pada tempat obat tersebut bekerja. Konsentrasi ini tergantung pada banyaknya dosis obat yang diberikan, besarnya absorpsi dan distribusi ke sisi target, dan laju serta besarnya obat yang dieliminasi dari tubuh (Mutiara, 2007 : 3).

Agar suatu obat dapat menimbulkan efek biologisnya, maka obat tersebut harus larut dan ditransportasikan oleh cairan tubuh, menembus membran biologis, membebaskan zat aktifnya, berpenetrasi ke tempat-tempat kerjanya dalam konsentrasi yang memadai, berinteraksi secara spesifik dan menyebabkan perubahan-perubahan fungsi sel. Senyawa-senyawa yang tidak larut seringkali menunjukkan absorpsi yang tidak sempurna atau tidak menentu (Ansel, 1985 : 57).

Beberapa obat mengalami metabolisme lintas pertama pada pemberian secara oral sehingga dapat mengurangi efek terapinya. Sifat kimia fisika obat sangatlah bervariasi, sehingga pencapaian efeknya juga bervariasi, beberapa obat memiliki waktu paruh yang pendek sehingga pemberiannya harus berkali-kali, hal ini dapat membuat ketidaknyamanan pada pasien. Selain itu, beberapa obat banyak menimbulkan efek samping atau toksisitas yang besar dibandingkan manfaat obat karena dibutuhkan dosis tinggi untuk jangka pemberian yang cukup lama. Untuk menutupi kekurangan ini, maka dibutuhkan suatu pembawa untuk meningkatkan aktivitas terapeutik suatu

obat, yang dikenal dengan istilah sistem penghantaran obat (*Drugs Delivery System*). *Drugs delivery system* ini dapat dimodifikasi untuk meningkatkan indeks terapeutik dengan mengurangi toksisitas obat atau dengan meningkatkan efikasi obat. Salah satu sistem pembawa obat yang masih dalam pengkajian penelitian saat ini adalah transferosom (Mahdi, 2004: 1).

Obat dengan adanya sistem pembawa ini dapat merubah farmakokinetik dan toksisitas sistemik menjadi lebih rendah dengan meningkatkan stabilitas obat, meningkatkan efek terapeutik, memperpanjang waktu sirkulasi dan menaikkan *uptake* dari obat-obat yang terjerap ke dalam sisi target, lebih lanjut, obat dicegah dari peruraian lebih awal dan atau diinaktivasi hingga permulaan pada sisi target (Nelson, 2009: 5).

Transferosom adalah vesikel buatan dan menyerupai vesikel sel alami dan merupakan sistem penghantar yang memiliki kemampuan untuk memberikan pelepasan terkontrol dari obat yang diangkut serta meningkatkan stabilitas obat tersebut. Transferosom memiliki struktur yang terdiri dari gugus hidrofobik dan hidrofilik dan dapat mengakomodasi molekul obat dengan berbagai kelarutan. Transferosom dimaksudkan untuk meningkatkan penetrasi penghantaran obat melalui kulit menuju lapisan yang paling dalam atau sistem sirkulasi sistemik yang disebut penghantaran transdermal. Berbeda dengan niosom dan liposom, transferosom ini beberapa kali lipat lebih elastis daripada liposom standar dan dengan demikian cocok untuk penetrasi kulit. Sistem penghantaran tipe ini mengatasi penghalang kulit secara langsung sehingga dapat membawa obat ke jaringan yang lebih dalam. Molekul yang sangat besar pun akan mampu menyebar ke dalam kulit dengan bantuan transferosom (Kulkarni dkk, 2011 : 737).

Transferosom dikembangkan sebagai pembawa obat transdermal melalui pengoptimalan agregat dengan membran yang lebih fleksibel, mampu memberikan obat yang reproduksibilitasnya baik ke dalam atau melalui kulit dengan efisiensi tinggi. Fleksibilitas yang dihasilkan dari membran transferosom meminimalkan risiko vesikel pecah dalam kulit dan memungkinkan transferosom untuk mengikuti gradien cairan di epidermis, ketika diterapkan di bawah kondisi yang tertekan atau terhambat oleh udara (Walve, 2011 : 205).

Transferosom dapat melewati penyempitan dari kulit (dari 5 sampai 10 kali lipat dari diameter transferosom itu sendiri) secara utuh bertindak sebagai pembawa obat yang memiliki berat molekul yang rendah serta tinggi misalnya analgesik, anestetik, kortikosteroid, hormon, antikanker, insulin, protein *gap junction*, dan albumin (Kulkarni dkk, 2011 : 738).

Propranolol HCl merupakan senyawa pemblok reseptor beta non-selektif dalam pengobatan hipertensi dan mempunyai waktu paruh eliminasi pendek sekitar 3 jam dengan waktu eliminasi yang pendek maka pemberian pada obat ini harus diberikan sesering mungkin. Untuk mengurangi frekuensi pemberian, meningkatkan kenyamanan pasien dan menjaga konsentrasi obat dalam darah tetap dalam efek terapeutik, dapat dilakukan dengan memberikan sediaan yang diformulasi secara khusus. (Saifullah T. N dkk, 2007: 2).

Dengan melihat kekurangan obat konvensional dari propranolol HCl maka obat tersebut dapat dipertimbangkan untuk diformulasikan sebagai sistem penghantar obat transferosom.

**B. Rumusan Masalah**

1. Apakah formula transferosom yang dibuat dapat menyerap propranolol HCl secara optimal?
2. Apakah transferosom dalam menyerap propranolol HCl memiliki karakteristik yang sesuai?

**C. Tujuan Penelitian**

1. Untuk mendapatkan gambaran penyerapan propranolol HCl dari formulasi transferosom.
2. Untuk mendapatkan gambaran karakteristik penyerapan yang sesuai dari propranolol HCl.

**D. Manfaat Penelitian**

Adapun manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah :

1. Diperoleh formula transferosom yang mengandung propranolol HCl sebagai obat antihipertensi.
2. Dengan diperolehnya data ilmiah tentang penyerapan obat dalam transferosom dengan menggunakan surfaktan maka dapat menunjang pengembangan dan pemanfaatannya.
3. Dapat digunakan untuk pengembangan *drugs delivery system* (sistem penghantaran obat).

### BAB III

#### METODE PENELITIAN

##### A. Alat dan Bahan

###### 1. Alat

Alat-alat gelas yang biasa digunakan di laboratorium, Timbangan Analitik (*Kern ALJ 220-4 NM*), Spektrofotometer UV-VIS (*Genesys*), Mikroskop (*Zeiss*), *Rotary Evaporator* (RE) (*Heidolph Vavor*), Shaker (*Heidolph Unimax*), Deksikator, Vortex Mixer (*Heidolph Reax Control*).

###### 2. Bahan

Propranolol HCl (*PT Kimia Farma Plant Bandung*), etanol (*Merk*), air suling, fosfatidilkolin (*Sigma Aldrich*), kertas saring Whatman no.40, Sorbitan Monooleat (Span 80) (*Merk*).

##### B. Metode Kerja

###### 1. Rancangan Formula

Formula transferosom dibuat dengan menggunakan metode hidrasi lapis tipis, dimana propranolol HCl yang digunakan untuk tiap formula yaitu sebanyak 0,05%.

Tabel 2. Formula Tansferosom

Formula	Komposisi dalam 20 ml	
	Fosfatidilkolin (b/v%)	Span 80 (b/v%)
T1	1,25	10
T2	1,5	10



T3	1,75	10
T4	2	10
T5	2,25	10
T6	2,5	10

## 2. Pembuatan Transferosom

Dalam metode ini fosfolipid, span 80 dan propranolol HCl dilarutkan terlebih dahulu dengan 2 ml etanol ke dalam labu alas bulat 100 ml dan dicukupkan hingga 20 ml. Kemudian larutan dicampur dan diuapkan dengan *Rotary Evaporator* (RE) pada suhu 50°C sampai terbentuk lapisan tipis pada dinding gelas. Disimpan dalam deksikator selama  $\pm 24$  jam. Selanjutnya dihidrasi dengan penambahan buffer Saline phosphate pH 6,4 dengan menggunakan shaker pada 60 rpm pada suhu kamar. Kemudian transferosom disimpan selama 2 jam pada suhu kamar, lalu dihomogenkan dengan menggunakan vortex. Konsentrasi Propranolol HCl bebas ditentukan dari supernatan hasil sentrifugasi dengan menggunakan spektrofotometer UV-VIS.

## 3. Penentuan % Obat yang Terjerap (PDE)

### a) Pembuatan kurva baku Propranolol HCl

- 1) Dibuat satu konsentrasi Propranolol HCl dengan PBS (*Phosphate Buffer Saline*) pH 6,4, kemudian ditentukan panjang gelombang maksimumnya dengan spektrofotometer UV-VIS pada range panjang gelombang 200 – 400 nm.
- 2) Dibuat satu seri konsentrasi Propranolol HCl mulai dari 10 bpj dengan menimbang 10 mg Propranolol HCl dan dilarutkan dengan

dapar saline phosfat pH 6,4 hingga 100 ml, kemudian dipipet 1 ml dan dicukupkan hingga 10 ml untuk mendapatkan konsentrasi 10 bpj. Untuk pembuatan konsentrasi 14 bpj, 18 bpj, 22 bpj, dan 26 bpj diberikan perlakuan yang sama dengan konsentrasi 10 bpj, lalu diukur serapannya pada spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang yang telah ditentukan sesuai 1). Kemudian dibuat persamaan kurva bakunya.

- b) Transfersom disimpan 2 jam pada suhu kamar dan divortex. Konsentrasi propranolol HCl bebas ditentukan dari supernatan hasil sentrifugasi dengan menggunakan spektrofotometer UV-VIS.

#### **4. Penetapan Kadar Propranolol HCl yang Tidak Terjerap**

Supernatan dari hasil sentrifugasi ditetapkan kadarnya dengan menggunakan spektrofotometer UV-VIS dengan panjang gelombang 290 nm untuk menetapkan konsentrasi obat bebas (yang tidak terjerap).

Persentase obat terjerap (PDE) dihitung dengan rumus :

$$\% \text{ PDE} = \{ (T - C) / T \} \times 100\%$$

T = total jumlah obat yang ditambahkan dalam formula

C = jumlah obat yang terdeteksi pada supernatan (tidak terjerap)

#### **5. Karakteristik Transfersom yang Terbentuk**

Pengamatan bentuk dan ukuran transfersom dilakukan menggunakan mikroskop. Suspensi transfersom disebarkan di atas kaca objek. Bentuk vesikel diamati dengan mikroskop optik hingga perbesaran 100 kali. Hasil pengamatan direkam dengan kamera.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. *Gambaran Umum Kulit***

Kulit memiliki fungsi melindungi bagian tubuh dari berbagai macam gangguan dan rangsangan luar. Fungsi perlindungan ini terjadi melalui sejumlah mekanisme biologis, seperti pembentukan lapisan tanduk secara terus menerus (keratinisasi dan pelepasan sel-sel kulit ari yang sudah mati), respirasi dan pengaturan suhu tubuh, produksi sebum dan keringat serta pembentukan pigmen melanin untuk melindungi kulit dari bahaya sinar ultra violet matahari (Herni dkk, 2008: 57).

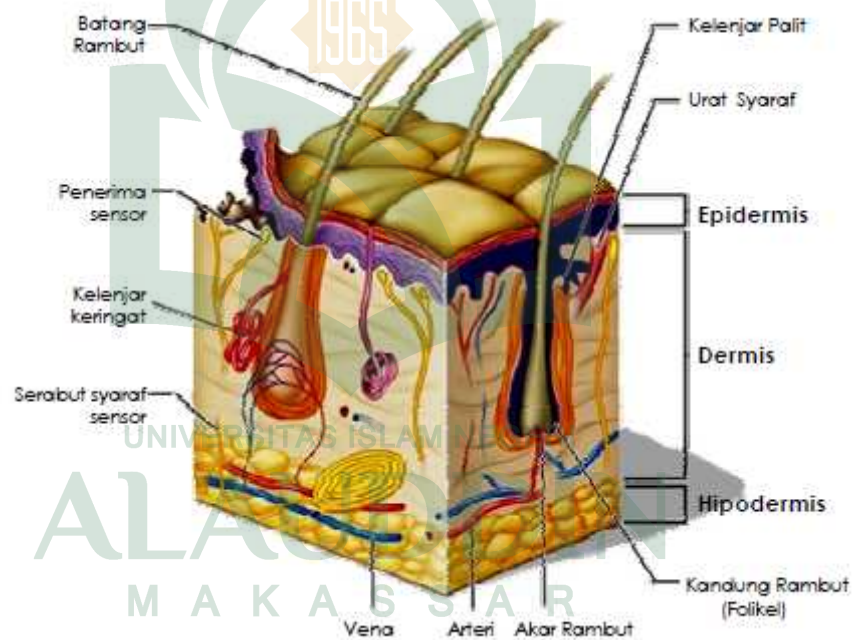
Sifat-sifat anatomis dan fisiologis kulit di berbagai daerah tubuh sangat berbeda. Sifat-sifat anatomis yang khas, berhubungan erat dengan tuntutan-tuntutan faal yang berbeda di masing-masing daerah tubuh, seperti halnya kulit di telapak tangan, telapak kaki, kelopak mata, ketiak dan bagian lainnya merupakan pencerminan penyesuaiannya kepada fungsinya masing-masing. Kulit di daerah-daerah tersebut berbeda ketebalannya, keeratan hubungannya dengan lapisan bagian dalam, dan berbeda pula dalam jenis serta banyaknya *adneksa* yang ada di dalam lapisan kulitnya (Herni dkk, 2008: 58).

Kulit melindungi tubuh dari trauma dan merupakan benteng pertahanan terhadap bakteri, virus, dan jamur. Kehilangan panas dan penyimpanan panas diatur melalui vasodilatasi pembuluh-pembuluh darah kulit atau sekresi kelenjar keringat. Setelah kehilangan seluruh kulit, maka cairan tubuh yang penting akan menguap dan elektrolit-elektrolit akan hilang dalam beberapa jam saja (Price dan Sylvia, 1995: 1260-1261).

## 1. Anatomi Kulit

Struktur kulit terdiri dari tiga lapisan yaitu : kulit ari (*epidermis*), sebagai lapisan yang paling luar, kulit jangat (*dermis, korium atau kutis*) dan jaringan penyangga di bawah kulit (*tela subkutanea, hipodermis atau subkutis*) (Herni dkk, 2008: 59).

Sebagai gambaran, penampang lintang dan visualisasi struktur lapisan kulit tersebut dapat dilihat pada gambar berikut :

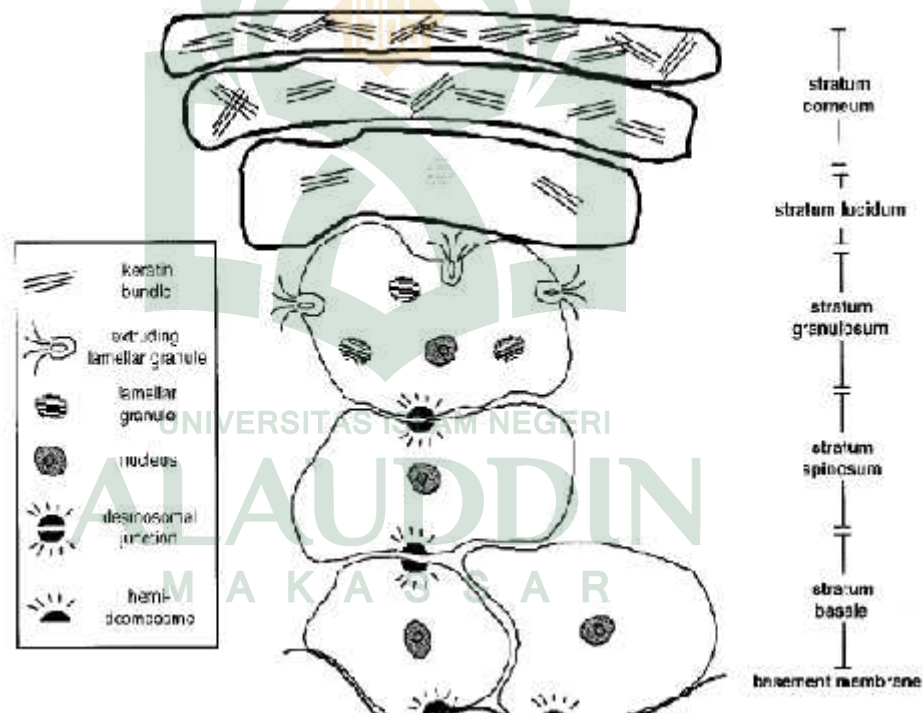


Gambar 1. Skema gambar bagian-bagian kulit (Herni dkk, 2008: 57)

### a. Epidermis

Epidermis merupakan bagian kulit paling luar yang paling menarik untuk diperhatikan dalam perawatan kulit, karena kosmetik dipakai

pada bagian epidermis. Ketebalan epidermis berbeda-beda pada berbagai bagian tubuh, yang paling tebal berukuran 1 milimeter misalnya pada telapak tangan dan telapak kaki, dan yang paling tipis berukuran 0,1 milimeter terdapat pada kelopak mata, pipi, dahi dan perut. Sel-sel epidermis disebut *keratinosit*. Epidermis melekat erat pada dermis karena secara fungsional epidermis memperoleh zat-zat makanan dan cairan antar sel dari plasma yang merembes melalui dinding-dinding kapiler dermis ke dalam epidermis (Herni dkk, 2008: 61). Pada epidermis dibedakan atas lima lapisan kulit, yaitu :



Gambar 2. Penampang Lapisan Epidermis (Walters, 2002: 61)

#### 1) Stratum korneum/Lapisan Tanduk

Lapisan ini terdiri atas 15-20 lapis sel berkeratin tanpa inti sel gepeng dan sitoplasmanya dipenuhi oleh skleroprotein filamentosa

birefringen yaitu keratin. Keratin mengandung 6 polipeptida berberat molekul 40.000-70.000. Setelah keratinisasi maka sel-sel hanya terdiri atas prosein amorf dan fibrilar, serta membran plasma yang menebal, selanjutnya disebut sel tanduk. Enzim hidrolitik lisosom berperan dalam menghilangkan organel sitoplasma (Junqueira *et al* 1998).

Zat-zat interselular berasal dari granul lamellar yang terdapat di antara sel-sel stratum korneum dan membentuk komponen lipid interselular kompleks sawar stratum korneum, akan mencegah penetrasi zat asing dari lingkungan serta kehilangan cairan tubuh. Ekstraksi lipid epidermal dengan suatu pelarut organik akan mengurangi fungsi sawar epidermis (Reviere, 2006: 3).

## 2) Stratum Lusidum /Lapisan Bening (*Clear Layer*)

Lapisan ini tampak jelas pada kulit tebal dan tidak berambut. Terdiri atas selapis sel eosinofilik sangat gepeng atau tipis. Tampak sebagai barisan jernih yang homogen, terdiri atas beberapa lapisan keratin padat, terjalin erat, dan tanpa organel nukleus. Sitoplasma berisi eleidin yaitu protein mirip keratin namun afinitasnya berbeda dan fosfolipid yang terikat pada proteinnya mungkin berperan dalam absorpsi perkutan karena berfungsi sebagai sawar (Reviere, 2006:3).

## 3) Stratum Granulosum /Lapisan berbutir (*Granular Layer*)

Struktur khasnya adalah granula berlamel yang lebih kecil dari mitokondria dan terbentuk di dekat badan golgi dan retikulum endoplasmik halus. Jumlah dan ukuran granula tersebut terus bertambah, bergerak menuju membran sel, dan melepaskan isi lipidnya dengan cara eksositosis ke celah antara stratum korneum

dan stratum granulosum. Akibatnya terbentuk sejenis lapisan pada membran sel stratum korneum (Reviere, 2006: 4).

4) Stratum Spinosum (*Spinous* atau *Prickle Layer*)

Sel-sel ini tersambung ke sel stratum spinosum yang berdekatan dan ke sel stratum basale bawah dengan desmosomes. Karakteristik lapisan ini adalah banyaknya tonofilamen yang membedakan morfologi lapisan ini dengan sel stratum lainnya. Di lapisan paling atas terdapat organel yang berikatan dengan membran, dikenal sebagai butiran pipih badan Odland. Namun badan Odland paling banyak terdapat di dalam stratum granulosum (Reviere, 2006: 4).

5) Stratum Basale (Germinativum atau *lapisan benih*)

Lapisan ini terdiri atas selapis sel kuboid atau silindris basofilis yang bertumpu pada lamina basal. Sel-sel melekat satu sama lain dan dengan lapisan di atasnya (stratum spinosum) dilekatkan oleh desmosom, serta melekat dengan lapisan di bawahnya (lamina basale) dilekatkan oleh hemidesmosom (Reviere, 2006: 4).

b. Dermis

Berbeda dengan epidermis yang tersusun oleh sel-sel dalam berbagai bentuk dan keadaan, dermis terutama terdiri dari bahan dasar serabut kolagen dan elastin, yang berada di dalam substansi dasar yang bersifat koloid dan terbuat dari gelatin mukopolisakarida. Serabut kolagen dapat mencapai 72 persen dari keseluruhan berat kulit manusia bebas lemak. Di dalam dermis terdapat adneksa-adneksa seperti folikel rambut, papila rambut, kelenjar keringat, saluran keringat, kelenjar sebacea, otot penegak rambut, ujung pembuluh darah dan ujung saraf,

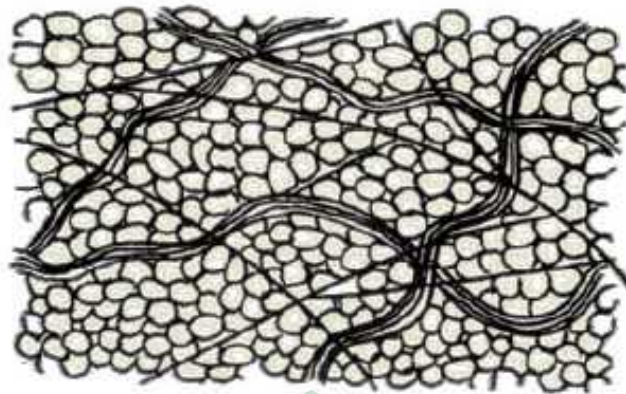
juga sebagian serabut lemak yang terdapat pada lapisan lemak bawah kulit (subkutis/hipodermis) (Novianty, 2008: 12).

Dermis terutama terdiri dari jaringan non-seluler yang dihubungkan dengan serabut kolagen yang berasal dari fibrinosit. Dermis juga mengandung kelenjar keringat, kantung rambut dan kelenjar sebacea. Kelenjar sebacea membuka ke dalam kantung rambut membentuk lipoid yang kompleks yang sedikit hidrofil, secara perlahan dan tetap mengalir ke luar kulit. Apokrin adalah kelenjar keringat yang mengeluarkan suatu cairan seperti susu melalui kantung rambut pada kulit (Novianty, 2008: 13).

c. Hipodermis

Lapisan ini terutama mengandung jaringan lemak, pembuluh darah dan limfe, saraf-saraf yang berjalan sejajar dengan permukaan kulit. Cabang-cabang dari pembuluh-pembuluh dan saraf-saraf menuju lapisan kulit jangat. Jaringan ikat bawah kulit berfungsi sebagai bantalan atau penyangga benturan bagi organ-organ tubuh bagian dalam, membentuk kontur tubuh dan sebagai cadangan makanan. Ketebalan dan kedalaman jaringan lemak bervariasi sepanjang kontur tubuh, paling tebal di daerah pantat dan paling tipis terdapat di kelopak mata. Jika usia menjadi tua, kinerja liposit dalam jaringan ikat bawah kulit juga menurun. Bagian tubuh yang sebelumnya berisi banyak lemak, lemaknya berkurang sehingga kulit akan mengendur serta makin kehilangan kontur (Herni dkk, 2008: 66).





Gambar 3. Penampang Jaringan ikat Bawah Kulit (Herni dkk, 2008: 66)

## 2. Absorpsi Perkutan

Absorpsi bahan dari luar kulit ke posisi di bawah kulit tercakup masuk ke dalam aliran darah, disebut sebagai absorpsi perkutan. Pada umumnya, absorpsi perkutan dari bahan obat ada pada preparat dermatologi seperti cairan, gel, salep, krim, atau pasta tidak hanya tergantung pada sifat kimia dan fisika dari bahan obat saja, tetapi juga pada sifat apabila dimasukkan ke dalam pembawa farmasetika dan kondisi pada kulit. Cukup dikenal bahwa walaupun pembawa farmasetika tidak dapat lebih jauh menembus kulit, atau membawa bahan obat melalui kulit, terhadap kadar dan tingkat penembus kulit, pembawa tidak mempengaruhi laju dan derajat penetrasi zat obat dan derajat serta laju penetrasi variasi dengan berbedanya obat dan berbedanya pembawa. Oleh karena itu, untuk absorpsi perkutan dan efektivitas terapeutik, tiap kombinasi obat pembawa harus diuji secara sendiri-sendiri (Ansel, 2005: 490-491).

Faktor-faktor yang mempengaruhi absorpsi perkutan yaitu (Ansel, 2005: 494-495):

- a. Obat yang dicampurkan dalam pembawa tertentu harus bersatu pada permukaan kulit dalam konsentrasi yang cukup.
- b. Konsentrasi obat umumnya merupakan faktor yang penting, jumlah obat yang diabsorpsi secara perkutan perunit luas permukaan setiap periode waktu, bertambah sebanding dengan bertambahnya konsentrasi obat dalam suatu pembawa.
- c. Semakin banyak obat diserap dengan cara absorpsi perkutan apabila bahan obat dipakai pada permukaan yang lebih luas.
- d. Bahan obat harus mempunyai suatu daya tarik fisiologi yang lebih besar pada kulit daripada terhadap pembawa, supaya obat dapat meninggalkan pembawa menuju kulit.
- e. Beberapa derajat kelarutan bahan obat baik dalam minyak dan air dipandang penting untuk efektivitas absorpsi perkutan.
- f. Absorpsi obat nampaknya ditingkatkan dari pembawa yang dapat dengan mudah menyebar di permukaan kulit, sesudah dicampurkan dengan cairan berlemak, dan membawa obat untuk berhubungan dengan jaringan sel untuk absorpsi.
- g. Pembawa yang meningkatkan jumlah uap air yang ditahan kulit umumnya cenderung baik bagi absorpsi pelarut obat.
- h. Hidrasi dari kulit merupakan fakta yang paling penting dalam absorpsi perkutan. Hidrasi stratum korneum tampaknya meningkatkan derajat lintasan dari semua obat yang mempenetrasi kulit.

- i. Hidrasi kulit bukan hanya dipengaruhi oleh jenis pembawa (misalnya bersifat lemak) tetapi juga oleh ada tidak pembungkus dan sejenisnya ketika pemakaian obat.
- j. Pada umumnya, menggosokkan atau mengoleskan waktu pemakaian pada kulit akan meningkatkan jumlah obat yang diabsorpsi.
- k. Absorpsi perkutan nampaknya lebih besar apabila obat dipakai pada kulit dengan lapisan tanduk yang tipis daripada yang tebal.
- l. Pada umumnya, semakin lama waktu pemakaian obat menempel pada kulit, semakin banyak kemungkinan absorpsi.

#### **B. Penghantaran Obat secara Transdermal**

Sistem penghantaran obat secara transdermal merupakan salah satu inovasi dalam sistem penghantaran obat modern untuk mengatasi problema bioavailabilitas obat tersebut jika diberikan melalui jalur lain seperti oral. Obat yang diberikan secara transdermal masuk ke tubuh melalui permukaan kulit yang kontak langsung dengannya baik secara transeluler maupun secara inter seluler. Inovasi penghantaran obat ini memiliki keunggulan dibandingkan jalur penghantaran obat yang lain, di antaranya (Gaur, dkk, 2009: 18):

1. Meminimalisasi ketidakteraturan absorpsi dibandingkan dengan jalur oral yang dipengaruhi oleh pH, makanan, kecepatan pengosongan lambung, waktu transit usus, dll.
2. Obat terhindar dari *first passed effect*.
3. Terhindar dari degradasi oleh saluran gastrointestinal
4. Jika terjadi efek samping yang tidak diinginkan (misal reaksi alergi, dll) pemakaian dapat dengan mudah dihentikan.
5. Absorpsi obat relatif konstan dan kontinyu

6. Input obat ke sirkulasi sistemik terkontrol serta dapat menghindari lonjakan obat sistemik
7. Relatif mudah digunakan dan dapat didesain sebagai sediaan lepas terkontrol yang digunakan dalam waktu relatif lama (misalnya dalam bentuk *transdermal patch* atau semacam plester) sehingga dapat meningkatkan *patient compliance*.

Namun sayangnya, tidak semua obat dapat diberikan secara transdermal dengan baik. Idealnya, obat-obat yang akan diberikan secara transdermal memiliki sifat-sifat (Gaur, dkk, 2009: 18):

1. Memiliki bobot molekul relatif kecil (kurang dari 500 Da). Hal ini karena pada dasarnya stratum korneum pada kulit merupakan barrier yang cukup efektif untuk menghalangi molekul asing masuk ke tubuh sehingga hanya molekul-molekul yang berukuran sangat kecil sajalah yang dapat menembusnya.
2. Memiliki koefisien partisi sedang (larut baik dalam lipid maupun air).
3. Memiliki titik lebur yang relatif rendah. Hal ini karena untuk dapat berpenetrasi ke dalam kulit, obat harus dalam bentuk cair, serta
4. Memiliki *effective dose* yang relatif rendah.

Mengingat syarat keidealan tersebut, maka sistem penghantaran transdermal ini memiliki keterbatasan (Gaur, dkk, 2009: 19):

1. Range obat terbatas (terutama terkait ukuran molekulnya);
2. Dosisnya harus kecil;
3. Kemungkinan terjadinya iritasi dan sensitivitas kulit;
4. Tidak semua bagian tubuh dapat menjadi tempat aplikasi obat-obat transdermal. Misalnya telapak kaki, dll;

5. Harus diwaspadai *pre-systemic metabolism* mengingat kulit juga memiliki banyak enzim pemetabolisme.

Absorpsi transdermal suatu zat ke dalam stratum korneum merupakan proses kompleks dan rancangan formulasi sediaan transdermal. Namun sediaan transdermal memiliki keterbatasan yang disebabkan efektivitas fungsi sawar kulit. Molekul yang polar dan besar tidak dapat berpenetrasi dengan baik ke dalam stratum korneum. Hal lain yang patut diperhitungkan adalah sifat fisika kimia obat meliputi bobot molekul, kelarutannya dalam air, dan titik leleh. pH obat juga mempengaruhi permeasinya (Gibson, 2004 : 215).

Dari karakteristiknya, kulit menjadi populer sebagai sisi yang potensial untuk penghantaran obat tujuan sistemik (*systemic drug delivery*), karena (Leon, 2005: 1031):

1. Terhindar dari masalah lambung kosong, efek pH, dan deaktivasi oleh enzim sehubungan dengan lintasan di gastrointestinal. Beberapa fenomena yang mempengaruhi absorpsi melalui gastrointestinal untuk sediaan oral dapat dihindari, seperti terurainya obat dalam lingkungan asam lambung, obat-obat contohnya yang tergolong dalam AINS, dapat menyebabkan perdarahan dan iritasi pada gastrointestinal, tercampurnya obat dan makanan dalam lambung.
2. Terhindar dari metabolisme lintas pertama di hati. Tidak terjadinya lintas pertama di hepar (*first pass hepatic*), meminimalkan metabolisme lintas pertama seperti untuk sediaan oral, dimana hal ini yang menyebabkan terbatasnya efikasi sediaan oral.
3. Senyawa dengan indeks terapi yang sempit dapat digunakan dengan lebih mudah.

4. Keluhan pasien karena frekuensi penggunaan obat-obat dengan waktu paruh yang singkat dan trauma akibat pemberian parenteral dapat dihindari.
5. Secara teori, tidak ada masalah dengan waktu penghantaran seperti yang mungkin terjadi pada jalur gastrointestinal, dimana dalam keadaan tunak penghantar obat dapat dipertimbangkan dengan kadar plasma yang konstan.
6. Resiko over dosis dan efek samping ketika obat masuk ke sirkulasi dapat dihentikan karena pengobatan dapat dimulai dan diakhiri kapan saja melalui penggunaan plester (*patch*), memungkinkan pengontrolan input, misalnya dengan penghentian hantaran melalui penghilangan alat/sediaannya.

Banyak faktor yang mempengaruhi laju absorpsi obat dan jumlah obat topikal yang diabsorpsi. Obat dimasukkan ke dalam zat pembawa agar dapat berkontak dengan kulit. Zat pembawa tersebut akan mempengaruhi absorpsi obat bahkan dapat memberikan efek yang menguntungkan jika pemilihannya tepat. Idealnya zat pembawa mudah diaplikasikan dan dibersihkan, tidak mengiritasi, dan menyenangkan dari sudut kosmetika. Zat aktif harus stabil dalam pembawanya dan mudah dilepaskan (Gilman, 2008 :-).

Kesulitan utama dalam mendesain obat dalam penggunaan secara transdermal adalah penetrasi melalui kulit. Untuk meningkatkan penetrasi pada kulit pada penghantaran obat secara transdermal, beberapa cara telah digunakan seperti peningkat penetrasi, sistem *superstaturated*, gelembung (*vesicles*), *iontophoresis*, *electroporation*, *phonoporesis*, *mikroneedles*, *jet injector* dan lain-lain.

### **C. Gelembung Pembawa Obat**

Beberapa tahun yang lalu, sistem gelembung telah dipromosikan sebagai sistem pelepasan obat yang terkendali dan terkontrol, karena beberapa keuntungannya seperti kurang dari toksitas, biodegradasi, kemampuan dalam enkapsulasi obat yang bersifat hidrofilik atau lipofilik, kemampuannya dalam memperlama obat dalam sistem sirkulasi karena enkasulasinya dalam gelembung. Kemampuan dalam menargetkan obat pada organ dan jaringan, kemampuan dalam mengurangi toksisitas obat dan meningkatkan bioavailabilitas. Gelembung merupakan partikel koloid yang berisi air. Terdiri dari molekul amfipilik (lipid dan surfaktan) yang membentuk bilayer. Dalam kelebihanannya atas air pada molekul amfipilik dapat membentuk gelembung unilamellar atau multilamellar bilayer. Obat-obat yang hidrofilik akan terjerap pada kompartemen dalam air, sedangkan obat yang bersifat amfipilik akan tersebar pada bilayer (Cristina *et al*, 2010 : 128).

Umumnya, gelembung terdiri dari fosfolipid dan surfaktan nonionik. Alasan digunakannya gelembung dalam penghantaran obat secara transdermal adalah karena komposisinya yang mampu berpenetrasi melalui kulit, berdasarkan fakta ini maka gelembung dapat dijadikan sebagai pembawa obat untuk mengantarkan obat yang terjerap melewati kulit. Olehnya itu, gelembung juga dijadikan sebagai depot untuk pelepasan terkendali dari bahan aktif dalam formulasi topikal. Formulasi liposomal dapat diklasifikasikan dalam dua kategori, yaitu gelembung yang keras kaku seperti liposom dan niosom serta gelembung yang elastis seperti transferosom dan ethosom (Cristina *et al*, 2010 : 129).

#### **D. *Transferosom***

Transferosom diperkenalkan sebagai penghantar obat transdermal yang efektif menghantar berbagai jenis obat yang memiliki berat molekul rendah maupun tinggi. Transfersom dapat menembus lapisan korneum secara utuh dan spontan pada dua rute dalam lipid intraseluler yang berbeda. Transfersom ini mengatasi sulitnya obat berpenetrasi di kulit dengan cara mempersempit diri untuk melewati intraselular stratum korneum (Walve, 2011 : 207).

Transferosom merupakan vesikel yang terdiri dari fosfolipid sebagai bahan utama dan surfaktan 10-25% serta 3-10% etanol. Bukti adanya vesikel antara korneosit di lapisan luar dari stratum korneum telah dibuktikan oleh elektron dan mikroskopi flourosensi 30. Untuk membuat vesikel tetap membengkak/menggembung, mereka harus mengikuti gradien hidrasi lokal dan menembus ke dalam lapisan kulit yang terhidrasi yakni epidermis dan dermis (Dinesh, dkk., 2009: 30).

##### **1. Karakterisasi *Transferosom***

Visualisasi transferosom dapat dilakukan dengan menggunakan *Transmission Electron Microscop* (TEM) dan dengan *Scan Electron Microscop* (SEM). Ukuran partikel dan distribusi ukuran dapat ditentukan oleh hamburan cahaya dinamis (DLS) dan spektroskopi korelasifoton (PCS). Efisiensi penyerapan obat dengan transferosom dapat diukur dengan teknik ultrasentrifugasi. Stabilitas vesikel dapat ditentukan dengan menilai ukuran dan struktur dari vesikel dari waktu ke waktu dan kandungan obat dapat diukur dengan HPLC atau metode spektrofotometri. Dalam



pelepasan obat in vitro dapat diukur dengan menggunakan sel difusi atau metode dialisis (Cristina *et al*, 2010 : 130).

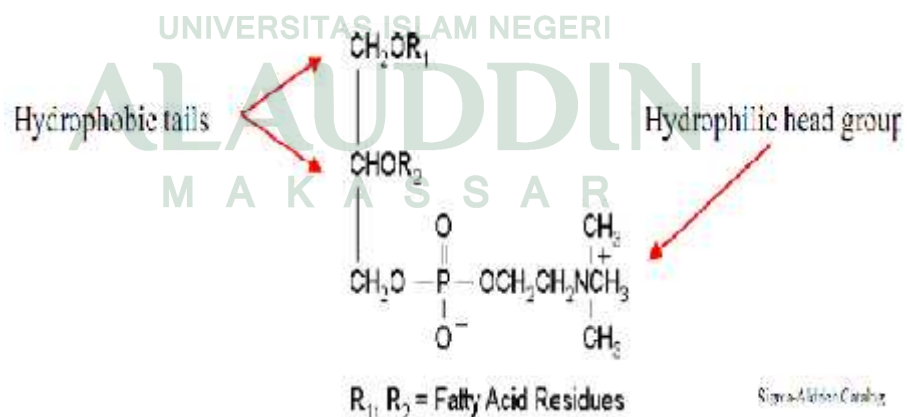
## 2. Bahan Pembentuk Transferosom

Transferosom terdiri dari phospholipid seperti *phosphatidyl cholin* yang merupakan lipid bilayer dalam lingkungan air dan membentuk gelembung tertutup. Komponen bilayer/lapisan yang lembut (diantaranya yaitu surfaktan biokompatibel atau sebuah obat yang bersifat ampifilik) ditambahkan untuk meningkatkan fleksibilitas dan permeabilitas dari lipid bilayer (Kulkarni, dkk. 2011: 737).

Bahan pembentuk transferosom yaitu:

### a. Fosfolipid

Fosfolipid berbentuk serbuk putih, kadang-kadang terlihat bersih, hampir tidak berwarna jika dalam larutan kloroform dan metilen klorid. Fosfolipid dapat diperoleh dari bahan alam seperti telur, kacang kedelai, atau juga dari sintesis (Rowe, 2009: 494).

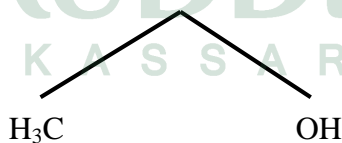


Gambar 4. Struktur Fosfatidilkolin (Leekumjron, 2004: -)

Fosfolipid merupakan molekul ampifilik dan merupakan komponen terbesar yang menyusun membran sel. Mereka dapat menggabungkan diri dan membentuk beberapa struktur, termasuk misel dan liposom. Fosfatidilkolin memiliki kelarutan yang rendah dalam air. Lipid lapis ganda terbentuk karena sifat termodinamika fosfolipid, terjadi transisi struktur lipid lapis ganda dari fasa gel (padat) menjadi fasa kristal cair karena pengaruh perubahan temperatur. Sifat termodinamika yang harus diperhatikan pada fosfolipid adalah fasa transisi dan interaksi molekular dari fosfolipid (Abdasah, 2011: 3).

b. Etanol

Etanol dengan konsentrasi yang berbeda luas digunakan dalam formulasi farmasi dan kosmetik. Walaupun etanol utamanya digunakan sebagai solven, ini juga digunakan sebagai disinfektan, dalam beberapa larutan digunakan sebagai pengawet. Secara topikal, larutan etanol digunakan dalam pengembangan sistem penghantaran obat secara transdermal sebagai peningkat penetrasi. Etanol juga telah digunakan dalam pengembangan sediaan transdermal sebagai kosurfaktan (Rowe, 2009: 17).



Gambar 5. Struktur alkohol (Rowe, 2009: 17)

c. Surfaktan

Surfaktan adalah substansi yang dalam keadaan rendah mempunyai sifat dapat terabsorpsi pada sebagian atau seluruh sistem antarmuka. Kerja yang paling penting dari zat pembasah adalah untuk menurunkan

sudut kontak antara permukaan dengan cairan pembasah dan membantu memisahkan fase udara pada permukaan dan menggantikannya dengan suatu fase cair (Sukamdiyah, 2011: 1-2). Surfaktan terbagi atas anionik, kationik, dan nonionik. Dari ketiga golongan surfaktan tersebut, golongan nonionik paling banyak dipakai karena mempunyai keuntungan antara lain dapat bercampur dengan berbagai macam obat, tidak toksik dan tidak iritatif (Sukamdiyah, 2011: 6).

Surfaktan nonionik adalah surfaktan yang tidak terurai, digunakan luas sebagai emulgator yang mempunyai nilai *Hydrophilic Lipofilic Balance (HLB)*. Nonionik pada kenyataannya berbeda dengan anionik dan kationik, surfaktan nonionik tidak rentan terhadap perubahan suhu dan elektrolit (Gennaro, 2000: 326-329).

Surfaktan nonionik ini terdiri atas (Drew : 69-73) :

1) Sorbitan ester

Ester sorbitan yang biasa disebut dengan span dan merupakan campuran dari ester parsial dari sorbitol dan mono dan di-anhidrida asam oleat. Ester sorbitan ini umumnya tidak larut dalam air, nilai *Hydrophile-Lipophile Balance (HLB)* rendah dan digunakan sebagai pengemulsi air-dalam-minyak (a/m) serta sebagai agen pembasahan.

2) Polisorbat adalah campuran kompleks ester parsial dari sorbitol dan mono dan di-anhidrida kental beberapa jumlah mol etilen oksida. Polisorbat yang bercampur dengan air, memiliki nilai HLB

yang lebih tinggi dan digunakan sebagai agen pengemulsi untuk emulsi minyak dalam air.

- 3) Polaksamer merupakan blok sintesis kopolimer dari poli hidrofilik (*oxyethylene*) dan poli hidrofobik (*oxypropylene*).
- 4) Surfaktan Nonionik Kopolimer Blok merupakan surfaktan nonionik yang telah dikembangkan sebagai hasil dari kemajuan dalam teknik polimerisasi blok dari polialkilena oksida kopolimer. Bahan tersebut menunjukkan sifat yang menarik dan banyak bermanfaat untuk formulasi surfaktan di dunia. Meskipun surfaktan ini merupakan molekul yang berat molekul relatif rendah akan tetapi mereka jauh lebih besar dari molekul surfaktan pada umumnya.
- 5) Surfaktan Nonionik Miscellaneous ini termasuk alkanolamid berasal dari asam lemak, amina oksida, sulfoxides, dan oksida fosfin.

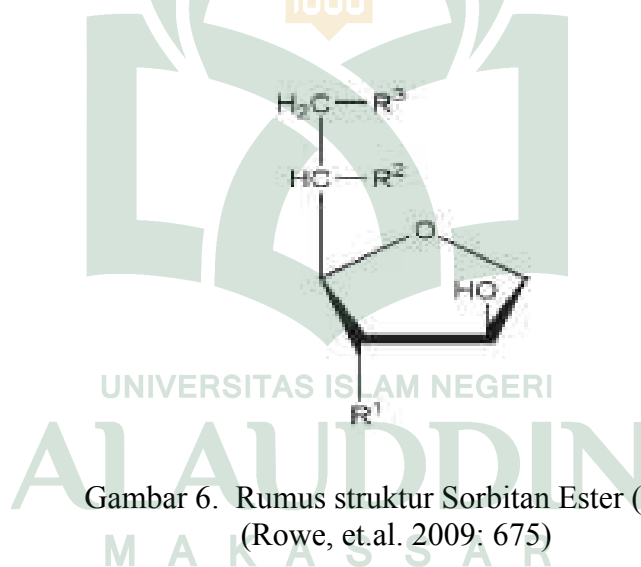
Umumnya zat aktif permukaan ini mempunyai harga HLB yang ditetapkan antara 3 sampai 6 dan menghasilkan emulsi a/m, sedangkan zat-zat yang mempunyai harga HLB antara 8 sampai 18, menghasilkan emulsi m/a (Ansel, 2008: 382).

Tabel 1. Tipe aktivitas surfaktan dengan harga HLB  
(Ansel, 2008: 382):

Aktivitas	HLB
Antibusa	1 sampai 3
Pengemulsi (a/m)	3 sampai 6
Zat pembasah	7 sampai 9

Pengemulsi (a/m)	8 sampai 18
Pelarut	15 sampai 20
Detergen	13 sampai 15

Kemampuan surfaktan nonionik untuk membentuk gelembung lapis ganda bukan misel tergantung pada nilai-nilai keseimbangan hidrofilik-lipofilik (HLB) dari surfaktan (Leekumjorn, 2004: 10). Pemilihan surfaktan harus dilakukan atas dasar nilai HLB. HLB adalah indikator yang baik untuk kemampuan pembentukan vesikel surfaktan, HLB antara 4 dan 8 ditemukan kompatibel dengan pembentukan vesikel (Yadav, Kiran *et.al*, 2010: 9).



Gambar 6. Rumus struktur Sorbitan Ester (Span)  
(Rowe, et.al. 2009: 675)

Sorbitan monooleat atau span 80 ( $C_{24}H_{44}O_6$ ) dengan berat molekul (BM) 429 adalah campuran ester dari sorbitol monoanhidrida dan dihidridanya dengan asam stearat. Span 80 bersifat padat, warna kuning pucat, bau lemah seperti minyak, tidak larut tapi terdispersi dalam air dan sukar larut dalam etanol 95% P. Span 80 biasa digunakan sebagai pengemulsi dan surfaktan (Rowe, et.al.2009: 675).

d. Buffer

Larutan penyangga adalah larutan yang bersifat mempertahankan pH-nya, jika ditambahkan sedikit asam atau sedikit basa atau diencerkan. Larutan penyangga merupakan campuran asam lemah dengan basa konjugasinya atau campuran basa lemah dengan asam konjugasinya. Larutan penyangga terbagi menjadi dua kelompok, yaitu (Sri Utami, 2011: 2):

1) Larutan penyangga yang mengandung asam lemah dan garamnya

Contoh:

- a) Larutan yang mengandung  $\text{CH}_3\text{COOH}$  dan  $\text{CH}_3\text{COONa}$
- b) Larutan yang mengandung  $\text{H}_2\text{CO}_3$  dan  $\text{Na}_2\text{CO}_3$
- c) Larutan yang mengandung  $\text{H}_2\text{S}$  dan  $\text{Na}_2\text{S}$
- d) Larutan yang mengandung  $\text{H}_3\text{PO}_4$  dan  $\text{Na}_3\text{PO}_4$

2) Larutan penyangga yang mengandung basa lemah dan garamnya.

Contoh:

- a) Larutan yang mengandung  $\text{NH}_4\text{OH}$  dan  $\text{NH}_4\text{Cl}$
- b) Larutan yang mengandung  $\text{NH}_4\text{OH}$  dan  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$

Pemilihan penyangga yang cocok harus didasarkan pada (Ashok Katdare, 2006 :167) :

- 1) apakah dia dalam bentuk asam-basa
- 2) stabilitas obat dan zat tambahan dalam buffer, dan
- 3) kompatibilitas antara buffer dan kontainer.

Sebuah kombinasi dari buffer juga dapat digunakan untuk mendapatkan jangkauan yang lebih luas dibandingkan dengan pH buffer individu sendiri. Buffer asam borat dapat digunakan untuk

pengiriman optik dan IV tetapi tidak dalam cairan oral karena toksisitasnya. Bahkan ketika tidak ada kelompok terionisasi hadir untuk eksipien atau API (*Aqua pro injection*), pH formulasi juga mungkin memainkan peran penting dalam stabilitas formulasi. Sebagai contoh, kelompok fungsional tertentu atau struktur resonansi tertentu yang stabil dalam kisaran pH tertentu mungkin memfasilitasi reaksi antara eksipien dan obat. Karena kebebasan tambahan gerakan dan rotasi dalam larutan, jenis interaksi tidak bisa sepenuhnya diabaikan (Ashok Katdare, 2006 :168).

Ada sejumlah faktor yang juga dapat mempengaruhi pH seperti suhu, kekuatan ion, pengenceran, dan jumlah dan jenis *cosolvents* yang ada. Sebagai contoh, buffer asetat pH diketahui meningkat dengan suhu, sedangkan pH buffer asam borat menurun dengan suhu. Jika obat adalah elektrolit lemah, seperti asam salisilat atau efedrin, penambahan basa atau asam, masing-masing, akan menciptakan sebuah sistem dimana obat dapat bertindak sebagai penyangga (Ashok Katdare, 2006 : 169).

### 3. Kelebihan Transferosom

Adapun kelebihan dari transferosom (Kumar, dkk., 2011:198-199 dan Kulkarni dkk, 2011 : 738) :

- a. Transferosom memiliki infrastruktur yang sama-sama terdiri dari gugus hidrofobik dan hidrofilik dan sebagai hasilnya dapat mengakomodasi molekul obat dengan berbagai kelarutan.

- b. Transferosom dapat merusak dan melewati penyempitan (dari 5 sampai 10 kali lebih sedikit dari diameter mereka sendiri) tanpa kehilangan ukuran.
- c. Digunakan untuk pengiriman sistemik serta obat topikal.
- d. Mereka dapat bertindak sebagai pembawa obat yang memiliki berat molekul yang rendah serta tinggi mis analgesik, anestetik, kortikosteroid, hormon, antikanker, insulin, protein *gapjunction*, dan albumin.

#### 4. Metode Pembuatan Transferosom

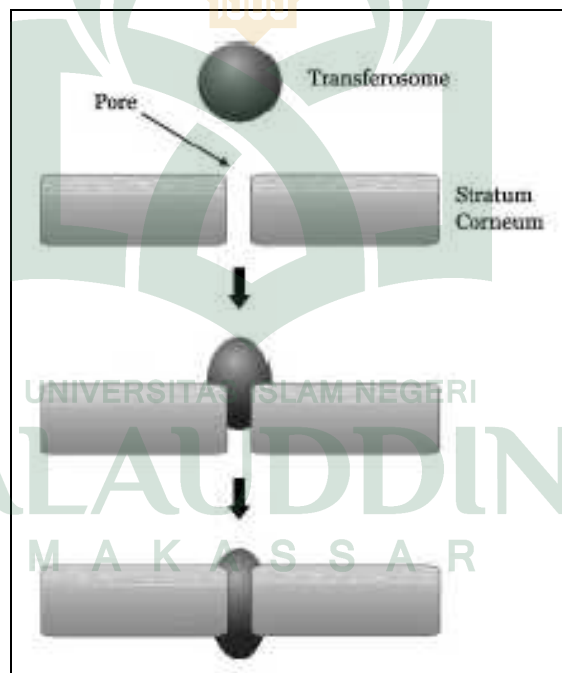
Metode penyusunan transferosom terdiri dari dua langkah. Pertama, pembuatan film tipis dengan hidrasi dan diubah ke ukuran yang diinginkan dengan metode sonikasi. Kedua, vesikel yang telah disonikasi dihomogenkan dengan cara diekstrusi melalui membran polikarbonat. Campuran bahan vesikel yang terbentuk yaitu fosfolipid dan surfaktan dilarutkan dalam pelarut organik, pelarut organik diuapkan di atas suhu kamar. Kemudian dimurnikan pada suhu 50°C dengan menggunakan *Rotary Evaporator*. Sisa pelarut dihilangkan di bawah vakum. Film-film lipid yang tertinggal dihidrasi dengan pencampuran buffer (pH 6,5) dan dirotasi selama 60 menit, dengan temperatur 1 rpm pada suhu yang telah disesuaikan. Setelah itu vesikel didiamkan selama 2 jam pada suhu kamar (Fry *et al.*, 1978: 809-815).

#### 5. Mekanisme Penetrasi Perkutan Transferosom

Agregat pembawa terdiri dari setidaknya satu amphiphatik (seperti fosfatidilkolin), yang pada pelarut air menggabungkan diri ke dalam



lapisan lipid ganda yang menutup ke dalam vesikel lipid sederhana. Fleksibilitas dan permeabilitas yang dihasilkan dioptimalkan, sehingga vesikel transfersom bentuknya dapat beradaptasi dengan mudah dan cepat, dengan menyesuaikan konsentrasi lokal dari tiap komponen bilayer terhadap lokal stres yang dialami oleh bilayer (Walve, 2011: 205). Fleksibilitas membran transfersom ini dicapai dengan mencampurkan komponen permukaan yang aktif dan cocok dengan rasio yang tepat. Berdasarkan formulasi anestesi lokal lidokain dan tetrakain, transfersom menunjukkan permeasi setara dengan suntikan subkutan (Walve, 2011: 208).



Gambar 7. Penembusan transfersom melalui pori-pori di lapisan korneum, lapisan paling jauh dari kulit (Mozafari dan Kianoush, 2005: 119)

## 6. Perbandingan antara Transfersom dengan Sistem Penghantar Lainnya

Pada awalnya transfersom tampak berhubungan dengan vesikel lipid bilayer, misalnya liposom. Namun dalam hal fungsional, transfersom berbeda jauh dari liposom yang biasa digunakan, transfersom jauh lebih fleksibel dan mudah beradaptasi. Fleksibilitas membrannya yang sangat tinggi akan menekan diri mereka sendiri untuk dapat melalui pori-pori yang jauh lebih kecil dari diameter mereka sendiri seperti yang terlihat pada gambar 8. Hal ini disebabkan karena membran transfersom mampu menggabungkan dua komponen lipofilik/amphiphilik (fosfolipid ditambah surfaktan) (Chapman *et al.*, 1998: 282).



Gambar 8. Perbandingan proses penghantaran obat dalam bentuk transfersom dengan bentuk gelembung lainnya (Khausik *et al.*, 2011: 3)

Deformabilitas agregat yang tinggi memungkinkan transfersom untuk menembus kulit secara langsung. Kecenderungan ini didukung oleh permukaan hidrofilisitas transfersom yang tinggi mencari konsentrasi air yang lebih tinggi yang ada disekitarnya. Berbeda dengan bahan lain,

dimana konsentrasi surfaktan yang lebih tinggi dalam campuran misel yang mereka miliki tidak meningkatkan efektivitas transportasi bahan ke dalam kulit dikarenakan campuran misel yang lain jauh kurang sensitif terhadap gradien aktivitas air trans-epidermal dibandingkan dengan transfersom (Chapman *et al.*, 1998: 282). Adanya kekuatan pendorong untuk berpenetrasi ke dalam kulit "gradien transdermal" ini disebabkan juga karena perbedaan kandungan air antara permukaan kulit dehidrasi (sekitar 20% air) dan epidermis berair (hampir 100%) (Dinesh, dkk., 2009: 30).

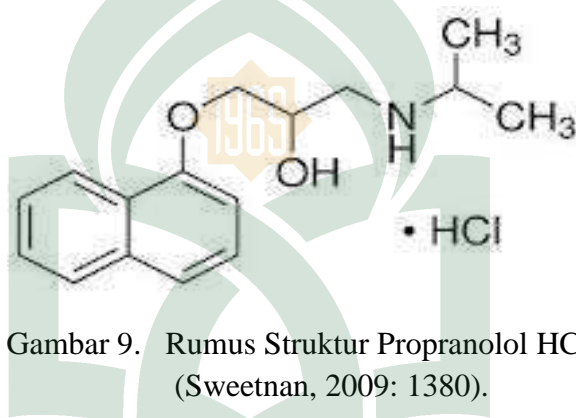
Vesikel yang bersifat ultradeformabel dan sangat hidrofilik yang selalu berusaha untuk menghindari dehidrasi dalam proses transportasi. Contohnya, vesikel transfersom diletakkan pada permukaan biologis yang terbuka, vesikel ini cenderung untuk menembus penghalang dan bermigrasi ke dalam stratum yang kaya akan air. Penghalang penetrasi melibatkan deformasi bilayer reversibel, sehingga dapat berintegrasi dengan baik (Walve, 2011: 208).

Transfersom terdapat dua perbedaan dari campuran misel. Pertama, transfersom biasanya dalam ukuran lebih besar dari misel lemak standar. Kedua dan yang lebih penting, setiap vesikel transfersom berisi inti yang diisi air sedangkan misel lain hanyalah sebuah tetesan lemak sederhana. Sehingga transfersom dapat membawa air serta larut dalam lemak dibandingkan dengan misel yang hanya dapat menggabungkan zat lipoidal (Gompper *et.al.* 1995: 4198-4211).

## E. *Propranolol HCl*

### 1. Sifat Fisika Kimia

Propranolol hidroklorida merupakan pemblokir  $\beta$ -adrenergik dan telah banyak digunakan untuk pengobatan hipertensi dan angina. Propranolol hidroklorida adalah sangat lipofilik dan hampir sepenuhnya diserap setelah pemberian oral. Bioavailabilitas oralnya sekitar  $26 \pm 10\%$  dan  $t_{1/2}$  adalah sekitar  $3,4 \pm 1,3$  per jam (Patel, 2010 : 1).



Propranolol Hidroklorida mengandung tidak kurang lebih dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0%  $C_{16}H_{22}NO_2 \cdot HCl$ , dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Memiliki pemerian serbuk putih atau hampir putih; tidak berbau; rasa pahit. Kelarutannya larut dalam 20 bagian air dan dalam 20 bagian etanol (95%) P, sukar larut dalam kloroform P (DepKes, 1979 : 532).

## 2. Farmakologi

### a. Farmakodinamik

Beta bloker menghambat secara kompetitif efek obat adrenergik, baik norepinefrin dan epinefrin endogen maupun obat adrenergik eksogen, pada adrenoseptor . Potensi penghambatan dilihat dari kemampuan obat ini dalam menghambat takikardi yang ditumbulkan oleh isoproterenol atau oleh *exercise*. Karena penghambatan ini bersifat kompetitif, maka dapat diatasi dengan meningkatkan kadar obat adrenergik (Ganiswarna, 1995 : 83).

Propranolol HCl mempunyai efek stabilisasi membran atau efek seperti anestetik lokal atau seperti kuinidin, maka disebut sebagai aktivitas stabilitas membran (membrane stabilizing activity = MSA), aktivitas anestetik lokal atau aktivitas seperti kuinidin. Kekuatan MSA propranolol kira-kira sama dengan lidokain (Ganiswarna, 1995 : 83).

### b. Farmakokinetik

Propranolol merupakan  $\beta$ -bloker yang mudah larut dalam lemak. Diabsorbsi dengan (>90%) dari saluran cerna, tetapi bioavailabilitasnya rendah (tidak lebih dari 50%) karena mengalami metabolisme lintas pertama yang ekstensif di hati. Eliminasi melalui metabolisme di hati sangat ekstensif sehingga obat utuh yang diekskresi melalui ginjal sangat sedikit (<10%). Obat ini mempunyai waktu paruh eliminasi yang pendek, yakni berkisar antara 2-6 jam (Ganiswarna, 1995 : 86).

## F. Tinjauan Agama

### 1. Perspektif Islam terhadap Kesehatan

“Kesehatan merupakan salah satu hak bagi tubuh manusia” demikian sabda Nabi Muhammad saw. karena kesehatan merupakan hak asasi manusia, sesuatu yang sesuai dengan fitrah manusia, maka Islam menegaskan perlunya menjaga kesehatan. Satu-satunya jalan dengan melaksanakan perintah-perintah-Nya dan meninggalkan larangan-Nya. Allah berfirman dalam QS : Yunus (14): 57 :

يَأْتِيهَا النَّاسُ قَدْ جَاءَتْكُمْ مَوْعِظَةٌ مِّن رَّبِّكُمْ وَشِفَاءٌ لِّمَا فِي الصُّدُورِ  
وَهُدًى وَرَحْمَةٌ لِّلْمُؤْمِنِينَ

Terjemahnya :

*"Hai manusia, sesungguhnya telah datang kepadamu pelajaran dari Tuhanmu dan penyembuh-penyembuh bagi penyakit-penyakit (yang berada) dalam dada dan petunjuk dan rahmat bagi orang-orangnya yang beriman"* (Departemen Agama RI, 1971 : 315).

Ayat ini menegaskan bahwa Al-Qur'an adalah *obat bagi apa yang terdapat di dada*. Penyebutan kata *dada*, yang diartikan dengan *hati*, menunjukkan bahwa wahyu-wahyu Ilahi itu berfungsi menyembuhkan penyakit-penyakit rohani seperti ragu, dengki, takabur, dan sebagainya. Memang, oleh Al-Qur'an, hati ditunjukkan sebagai wadah yang menampung rasa cinta dan benci, berkehendak dan menolak. Bahkan, hati dinilai sebagai alat untuk mengetahui. Hati juga yang mampu melahirkan ketenangan dan kegelisahan serta menampung sifat-sifat baik dan terpuji (Quraish, M. 2002: 438).

Sementara ulama memahami bahwa ayat-ayat Al-Qur'an juga dapat menyembuhkan penyakit-penyakit jasmani. Mereka merujuk kepada sekian riwayat yang diperselisihkan nilai dan maknanya, antara lain yang diriwayatkan oleh ibn Mardawaih melalui sahabat Nabi, Ibn Mas'ud ra., yang memberitakan bahwa ada seorang yang datang kepada Nabi saw. yang mengeluhkan adanya. Rasul saw. kemudian bersabda, "Hendaklah engkau membaca Al-Qur'an." (Quraish, M. 2002: 439).

Dalam hal ini, *rahmat* adalah kepedihan di dalam hati karena melihat ketidakberdayaan pihak lain sehingga mendorong yang pedih hatinya itu untuk membantu menghilangkan atau mengurangi ketidakberdayaan tersebut. Ini adalah rahmat manusia/makhluk. Rahmat Allah swt. dipahami dalam arti bantuan-Nya sehingga ketidakberdayaan itu tertanggulangi (Quraish, M. 2002: 439). Sama hal dengan manusia yang berkeinginan menyembuhkan penyakit seseorang dengan mengandalkan pemikiran mereka, segala kemampuan berfikir yang diberikan oleh Allah swt sebaiknya dimanfaatkan sebaik-baiknya. Oleh karena itu Islam sangat mementingkan kesehatan.

Islam memiliki perbedaan yang nyata dengan agama-agama lain di muka bumi ini. Islam sebagai agama yang sempurna tidak hanya mengatur hubungan manusia dengan Sang Khalik-nya, namun Islam memiliki aturan dan tuntunan yang bersifat komprehensif, harmonis, jelas dan logis. Salah satu kelebihan Islam yang akan dibahas dalam tulisan ini adalah perihal perspektif Islam dalam mengajarkan kesehatan bagi individu maupun masyarakat.

Allah swt yang menciptakan penyakit, dan setiap penyakit itu selalu ada obat dan metode penyembuhannya. Sebuah penyakit yang sembuh terjadi karena adanya ijin dari Allah swt. Ada dua macam perlakuan untuk proses penyembuhan suatu penyakit, yaitu secara spiritual dan fisik. Sebab, Al-Qur'an menyebut penyakit tidak hanya berupa penyakit fisik, namun juga penyakit yang "tersembunyi" seperti amarah. Penyakit itu sendiri tidak hanya datangnya dari fisik kita sendiri tetapi bisa datang dari penyakit rohani. Seperti marah, apabila manusia marah adrenalin yang mereka miliki akan meningkat dan menyebabkan tekanan darah naik, hal ini lah yang menyebabkan seseorang bisa terserang penyakit hipertensi yang erat kaitannya dengan jantung. Sebagaimana hadits yang diriwayatkan Abu Hurairah radhiallahu anhu" Bahwa seorang lelaki berkata kepada Nabi shallallahu 'alaihi wasallam:

Artinya :

*"Berilah aku wasiat beliau berkata: "Janganlah marah" Beliau mengulangi wasiat itu, Nabi shallallahu 'alaihi wasallam mengatakan: "Janganlah marah". [HR. Bukhari].*

Untuk menjaga kesehatan tersebut dan menghindarkan diri dari penyakit hipertensi ini maka kita diajarkan untuk mengendalikan emosi dan amarah kita. Kebanyakan dari kita terjebak dalam kemarahan. Marah pada orang yang tepat, dengan kadar yang sesuai, pada waktu yang tepat, demi tujuan yang benar dan dengan cara yang baik, bukanlah suatu hal yang mudah dilakukan. Mengelola emosi secara pas, entah itu pada saat marah atau pada saat sedang gembira, sungguh tidak mudah dilakukan dan



tidak tercipta begitu saja, harus melalui proses yang panjang. Namun apabila kita telah mampu menguasai emosi dengan baik, kemampuan ini akan mempercepat proses kedewasaan kita dan kesehatan tubuh kita akan tetap terjaga.

## 2. Islam dan Teknologi Pengobatan

Islam memandang ilmu pengetahuan dan teknologi pengobatan sebagai cabang dari ilmu pengetahuan untuk memahami secara ilmiah dari cara pengobatan dengan memperhatikan bagaimana cara seseorang untuk merancang suatu obat yang lebih baik digunakan bagi manusia dengan meminimalkan kerugian yang ditimbulkan. Pengetahuan semacam ini merupakan karunia yang sangat besar dari Allah swt., sehingga kita harus terus berusaha untuk menggali ilmu-ilmu pengobatan. Hal ini disebutkan dalam Firman Allah swt., dalam surah Al-Baqarah (2): 269 :

يُؤْتِي الْحِكْمَةَ مَنْ يَشَاءُ ۚ وَمَنْ يُؤْتَ الْحِكْمَةَ فَقَدْ أُوتِيَ خَيْرًا

كَثِيرًا ۚ وَمَا يَذَّكَّرُ إِلَّا أُولُو الْأَلْبَابِ

Terjemahnya :

*Allah menganugerahkan Al Hikmah (kefahaman yang dalam tentang Al-Qur'an dan As Sunnah) kepada siapa yang dikehendaki-Nya. dan Barang siapa yang dianugerahi hikmah, ia benar-benar telah dianugerahi karunia yang banyak. dan hanya orang-orang yang berakallah yang dapat mengambil pelajaran (dari firman Allah. (Departemen Agama RI, 1971 : 67).*

*Hikmah* terambil dari kata *hakama*, yang pada mulanya berarti *menghalangi*. Dari kata yang sama dibentuklah kata yang bermakna

*kendali*, yakni sesuatu yang fungsinya mengantarkan kepada yang baik dan menghindarkan dari yang buruk. Untuk mencapai maksud tersebut diperlukan pengetahuan dan kemampuan menerapkannya (Quraish, M. 2002: 704).

*Ulu al-Albab* adalah orang-orang yang memiliki akal murni, yang tidak diselubungi oleh “kulit”, yakni kabut ide, yang dapat melahirkan kerancuan ketetapan-ketetapan-Nya, serta melaksanakannya, itulah yang telah mendapat hikmah, sedangkan yang menolaknya pasti ada kerancuan dalam cara berpikirnya, dan dia belum sampai pada tingkat memahami sesuatu. Ia baru sampai pada kulit masalah. Memang fenomena alam mungkin dapat ditangkap oleh yang berakal, tetapi fenomena dan hakikatnya tidak terjangkau kecuali oleh yang memiliki saripati akal (Quraish, M. 2002: 704-705).

Dari sinilah hikmah dipahami dalam arti pengetahuan tentang baik dan buruk, serta kemampuan menerapkan yang baik dan menghindar dari yang buruk. Siapa yang dianugrahi pengetahuan tentang kedua jalan ini, mampu memilih yang terbaik dan melaksanakannya serta mampu pula menghindar dari yang buruk, dia telah dianugerahi hikmah. Tentu saja *yang dianugerahi al-Hikmah itu, maka ia benar-benar telah diberi anugerah yang banyak*. Sayang, tidak semua menggunakan potensinya mengasah dan mengasuh jiwanya sehingga tidak semua yang diberi anugerah itu, bahkan tidak semua mau menggunakan akalanya untuk memahami pelajaran tentang hakikat ini, *hanya Ulu al-Albab yang dapat mengambil pelajaran*.

Anugerah hikmah yang Allah swt kehendaki kepada ummatnya merupakan karunia yang sangat besar. Di antara hikmah yang paling penting yaitu kemampuan dalam hal pengobatan. Seseorang yang memiliki hikmah dalam pengobatan harus mampu mengetahui teknologi pengobatan seperti pada pengobatan dengan menggunakan sistem penghantaran obat ke dalam tubuh yang berukuran sangat kecil. Pengembangan sistem penghantaran obat ini untuk memberikan kenyamanan dalam penggunaan dan meminimalkan efek merugikan yang dapat ditimbulkan.

Ilmu pengetahuan dan teknologi sendiri sudah dikuasai sejak jaman nabi Daud as sudah bisa memproduksi pedang-pedang baja besi, baju baja besi yang diproses dengan kualitas tinggi pada jamannya. Dengan baja besi termasuk material yang bersangkutan seperti alumunium dan sebagainya mendapat firman tersendiri disisi Allah swt yang bisa memajukan suatu kaum dan bangsa. Hal ini disebutkan dalam Firman Allah swt Q.S Al-Hadiid (57): 25 :

لَقَدْ أَرْسَلْنَا رُسُلَنَا بِالْبَيِّنَاتِ وَأَنْزَلْنَا مَعَهُمُ الْكِتَابَ  
وَالْمِيزَانَ لِيَقُومَ النَّاسُ بِالْقِسْطِ وَأَنْزَلْنَا الْحَدِيدَ فِيهِ بَأْسٌ  
شَدِيدٌ وَمَنْفَعٌ لِلنَّاسِ وَلِيَعْلَمَ اللَّهُ مَنْ يَنْصُرُهُ وَرُسُلَهُ بِالْغَيْبِ  
إِنَّ اللَّهَ قَوِيٌّ عَزِيزٌ

Terjemahnya :

*Sesungguhnya kami Telah mengutus rasul-rasul kami dengan membawa bukti-bukti yang nyata dan Telah kami turunkan*

*bersama mereka Al Kitab dan neraca (keadilan) supaya manusia dapat melaksanakan keadilan. dan kami ciptakan besi yang padanya terdapat kekuatan yang hebat dan berbagai manfaat bagi manusia, (supaya mereka mempergunakan besi itu) dan supaya Allah mengetahui siapa yang menolong (agama)Nya dan rasul-rasul-Nya padahal Allah tidak dilihatnya. Sesungguhnya Allah Maha Kuat lagi Maha Perkasa. (Departemen Agama RI, 1971 : 1020).*

Berdasarkan pada firman tersebut seharusnya kita intropeksi diri mengenai ilmu pengetahuan dan teknologi, sungguh besi pada zaman sekarang mellihatkan dirinya bahwa mereka sangat bermanfaat dalam kehidupan manusia. Dengan menguasai ilmu pengetahuan dan teknologi contoh jika kita mengetahui teknologi secara mendalam untuk hal produksi pada industri yang kita miliki maka dengan teknologi, kita dapat menekan produksi biaya tinggi menjadi biaya rendah sebab jika kita mengetahui teknologi pasti kita akan membuat teknologi tersebut menjadi lebih simpel atau lebih praktis bukan teknologi berbelit-belit dengan biaya tinggi.

Kaitannya dalam hal pengembangan cara pengobatan, seperti dalam penelitian ini, yakni mengembangkan kemampuan berpikir dengan menemukan terobosan baru untuk mencari alternatif pengobatan dengan mengembangkan cara pengobatan yang telah umum digunakan yakni menggunakan obat dengan cara peroral sehingga dapat berefek sistemik dikembangkan menjadi penggunaan topikal akan tetapi mempunyai efek yang sama bahkan lebih baik dikarenakan bioavailabilitas obat lebih baik pula, sehingga dapat kita ketahui pengobatan yang paling baik diantara yang terbaik untuk digunakan dalam pengobatan hipertensi.

Bagi para Farmasist Islam dituntut untuk mencari obat yang dapat memberikan kesembuhan tanpa ada efek samping yang merugikan karena setiap penyakit yang ada di dunia ini, Allah telah menyediakan obatnya. Allah sebagai Tuhan yang mempunyai tanda-tanda ketuhanan-Nya berupa hasil-hasil ciptaan-Nya, berupa langit dan bumi, apa yang ada di antara keduanya. Termasuk juga kejadian-kejadian yang berlangsung dalam makhluk-Nya tersebut seperti Allah menciptakan penyakit dan juga menciptakan obatnya.

### 3. Kedudukan Ilmu dalam pengobatan

Dalam Islam untuk disiplin ilmu, dibicarakan misalnya ajaran agama Islam berkaitan dengan masalah sakit dan penyakit, kesehatan untuk disiplin ilmu kedokteran. Dalam membicarakan tentang penyakit dan obat harus dengan ilmu yang memadai dan dituntut untuk berfikir bagaimana penyakit tersebut muncul serta cara penanganannya lebih sesuai.

Firman Allah swt. yang menyebutkan tentang orang yang berfikir dalam surah Al-Ankabut (29) : 43 :

وَتِلْكَ الْأَمْثَلُ نَضْرِبُهَا لِلنَّاسِ وَمَا يَعْقِلُهَا إِلَّا الْعَالِمُونَ ﴿٤٣﴾

Terjemahnya :

*dan perumpamaan-perumpamaan ini Kami buat untuk manusia; dan tiada yang memahaminya kecuali orang-orang yang berilmu.*  
(Departemen Agama RI, 1971 : 634).

Dari ayat ini menyebutkan hanya orang yang berilmulah yang mampu memahami sesuatu. Pengobatan merupakan disiplin ilmu yang

membutuhkan pengetahuan yang mendalam tentang bagaimana obat yang sesuai komponen dari obat, penyakit dari pasien dan banyak hal yang terkait dengan penyakit dan obat. Oleh karena itu upaya untuk kesehatan dan pengobatan menjadi kewajiban yang mengetahui ilmu tentang obat.

#### 4. Anjuran untuk Berobat

Obat atau syifa merupakan zat yang berfungsi untuk memberikan suplemen bagi tubuh untuk meregenerasi sel yang rusak dan menyembuhkan penyakit. Islam sangat menganjurkan untuk memperhatikan tentang pengobatan baik itu dari segi keharusan berobat dan hukum bahan-bahan yang digunakan dalam berobat serta penggunaan obat yang tidak menimbulkan kerugian pada orang yang mengonsumsi obat. Firman Allah swt. yang menyebutkan agar tidak menjerumuskan diri ke dalam kerugian Q.S. Al-Baqarah (2) :195.

وَأَنْفِقُوا فِي سَبِيلِ اللَّهِ وَلَا تُلْقُوا بِأَيْدِيكُمْ إِلَى التَّهْلُكَةِ وَأَحْسِنُوا إِنَّ اللَّهَ يُحِبُّ الْمُحْسِنِينَ

Terjemahnya :

*dan belanjakanlah (harta bendamu) di jalan Allah, dan janganlah kamu menjatuhkan dirimu sendiri ke dalam kebinasaan, dan berbuat baiklah, karena Sesungguhnya Allah menyukai orang-orang yang berbuat baik. (Departemen Agama RI, 1971 : 47).*

Jangan sekali-kali melangkah hanya didorong oleh semangat yang menggebu dan tanpa persiapan atau tanpa perhitungan yang teliti karena, jika itu terjadi, kamu menjerumuskan diri kamu ke dalam kebinasaan, Memang, keberanian bukannya melakukan sesuatu yang telah jelas

akibatnya tetapi yang akibatnya belum jelas, sehingga boleh jadi mengorbankan jiwa dan harta benda. (Quraish, M. 2002: 513)

Dari ayat ini Allah swt. memberikan peringatan kepada manusia untuk tidak menjatuhkan dirinya kedalam kebinasaan. Sama halnya dari segi pengobatan, apabila obat yang dikonsumsi untuk tujuan pengobatan pada penyakit tertentu dalam proses sampainya obat pada reseptor atau tempat kerja obat, menimbulkan kerugian maka dapat dikategorikan sebagai menjatuhkan diri dalam kebinasaan. Oleh karena itu, diharuskan untuk mencari alternatif lain dalam pengobatan.

Adapun kebaikan secara luas, bagi para Farmasist Islam dituntut untuk mencari obat yang dapat memberikan kesembuhan tanpa ada efek samping yang merugikan karena setiap penyakit yang ada di dunia ini, Allah swt, telah menyediakan obatnya. Hal ini sesuai hadist Nabi Muhammad saw yang diriwayatkan oleh Muslim dari hadist Abu Zubair, dari Jabir bin Abdilah dari Nabi Muhammad saw :

لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ، فَإِذَا أَصَابَ الدَّوَاءُ الدَّاءَ، بَرَأَ بِإِذْنِ اللَّهِ عَزَّ وَجَلَّ

Artinya :

*“Setiap penyakit pasti memiliki obat. Bila sebuah obat sesuai dengan penyakitnya maka dia akan sembuh dengan seizin Allah Subhanahu wa Ta’ala.” (HR. Muslim).*

Dari hadist di atas dapat disimpulkan bahwa kehidupan manusia tidak terlepas dari penyakit. Penyakit yang dialami manusia terdiri dari penyakit rohani dan jasmani. Penyakit jasmani sering muncul karena

dipicu faktor penyakit rohani seperti berlebih-lebihan dalam makanan atau malas mengonsumsi zat-zat gizi.

## 5. Islam dan Ilmu Pengetahuan

Di dalam Al-Qur'an, Allah swt memerintahkan manusia untuk memikirkan dan mengkaji tanda-tanda penciptaan di sekitar mereka. Rasulullah Muhammad saw, Sang utusan Allah swt, juga memerintahkan manusia untuk mencari ilmu. Barang siapa menyelidiki seluk-beluk alam semesta dengan segala sesuatu yang hidup dan tak hidup di dalamnya dan memikirkan serta menyelidiki apa yang dilihatnya di sekitarnya, akan mengenali kebijakan, Ilmu dan kekuasaan abadi Allah swt (Yahya, 2004:).

Dalam Al-Qur'an, Allah menyatakan bahwa orang-orang yang beriman memikirkan dan merenungkan secara mendalam segala kejadian yang ada dan mengambil pelajaran yang berguna dari apa yang mereka pikirkan. Dalam Al-Qur'an Ali Imran, 3: 190-191 Allah berfirman:

إِنَّ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ وَآخْتِلَافِ اللَّيْلِ وَالنَّهَارِ لَآيَاتٍ لِّأُولِي  
الْأَلْبَابِ ﴿١٩٠﴾ الَّذِينَ يَذْكُرُونَ اللَّهَ قِيَمًا وَقُعُودًا وَعَلَىٰ جُنُوبِهِمْ  
وَيَتَفَكَّرُونَ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ رَبَّنَا مَا خَلَقْتَ هَذَا بَطْلًا  
سُبْحَنَكَ فَقِنَا عَذَابَ النَّارِ ﴿١٩١﴾

Terjemahnya :

*Sesungguhnya dalam penciptaan langit dan bumi, dan silih bergantinya malam dan siang terdapat tanda-tanda bagi orang-orang yang berakal,  
(yaitu) orang-orang yang mengingat Allah sambil berdiri atau duduk atau dalam keadan berbaring dan mereka memikirkan*



*tentang penciptaan langit dan bumi (seraya berkata): "Ya Tuhan kami, tiadalah Engkau menciptakan Ini dengan sia-sia, Maha Suci Engkau, Maka peliharalah kami dari siksa neraka.*  
(Departemen Agama RI, 1971 : 110).

Ayat di atas menyatakan bahwa oleh karena orang-orang yang beriman adalah mereka yang berfikir, maka mereka mampu melihat hal-hal yang menakjubkan dari ciptaan Allah swt dan mengagungkan kebesaran serta kebijaksanaan Allah swt.

Orang yang memikirkan hal-hal seperti inilah yang dinamakan orang berfikir dan dapat mencapai kesimpulan yang sangat bermakna dari apa yang ia pikirkan. Seseorang juga berfikir hal-hal yang bermakna, penuh hikmah dan penting setiap saat semenjak bangun tidur hingga kembali ke tempat tidur dan mengambil hikmah ataupun kesimpulan dari apa yang dipikirkannya.

Manusia adalah makhluk yang dilengkapi Allah swt sarana berpikir. Namun sayang, kebanyakan mereka tidak menggunakan sarana yang teramat penting ini sebagaimana mestinya. Bahkan pada kenyataannya sebagian manusia hampir tidak pernah berpikir. Sebenarnya, setiap orang memiliki tingkat kemampuan berpikir yang seringkali ia sendiri tidak menyadarinya. Ketika mulai menggunakan kemampuan berpikir tersebut, fakta-fakta yang sampai sekarang tidak mampu diketahuinya, lambat-laun mulai terbuka di hadapannya. Semakin dalam ia berpikir, semakin bertambahlah kemampuan berpikirnya dan hal ini mungkin sekali berlaku bagi setiap orang. Harus disadari bahwa tiap orang mempunyai kebutuhan untuk berpikir serta menggunakan akalanya semaksimal mungkin.

## 6. Perspektif Islam terhadap Pengobatan

Islam memiliki perbedaan yang nyata dengan agama-agama yang lain di muka bumi ini. Islam sebagai agama yang sempurna tidak hanya mengatur hubungan manusia dengan Sang Khalik-nya dan alam syurga, namun Islam memiliki aturan dan tuntunan yang bersifat komprehensif, harmonis, jelas dan logis. Salah satu kelebihan Islam adalah perspektif Islam dalam mengajarkan kesehatan bagi individu maupun masyarakat.

Dari Abu Hurairah radhiallahu ‘anhu, bahwa Rasulullah Shallallahu ‘alaihi wa sallam bersabda:

مَا أُنْزِلَ اللَّهُ مِنْ دَاءٍ إِلَّا أُنْزِلَ لَهُ شِفَاءٌ

*“Tidaklah Allah menurunkan sebuah penyakit melainkan menurunkan pula obatnya.”* (HR. Al-Bukhari dan Muslim)

Karena kesehatan merupakan hak asasi manusia, sesuatu yang sesuai dengan fitrah manusia, maka Islam menegaskan perlunya istiqomah memantapkan dirinya dengan menegakkan agama Islam. Satu-satunya jalan dengan menjalankan perintah-perintah-Nya dan meninggalkan larangan-Nya (Khoirullah, 2009: 1-2).

Allah swt sebagai Tuhan yang mempunyai tanda-tanda ketuhanan-Nya berupa hasil-hasil ciptaan-Nya, berupa langit dan bumi, apa yang ada di antara keduanya. Termasuk juga kejadian-kejadian yang berlangsung dalam makhluk-Nya tersebut seperti Allah swt menciptakan penyakit penyakit dan juga menciptakan obatnya.

## 7. Alkohol yang Digunakan dalam Obat

Alkohol yang dimaksud dalam pembahasan di sini ialah etil alkohol atau etanol, suatu senyawa kimia dengan rumus  $C_2H_5OH$ . Penggunaan etanol sebagai minuman atau untuk penyalahgunaan sudah dikenal luas. Karena jumlah pemakaian etanol dalam minuman amat banyak, maka tidak mengherankan keracunan akut maupun kronis akibat etanol sering terjadi (Mutschler, 1991:750).

Menurut Per. Menkes No. 86/ 1977 itu, minuman beralkohol dibedakan menjadi 3 (tiga) golongan. Golongan A dengan kadar alkohol 1,5 %, misalnya bir. Golongan B dengan kadar alkohol 5-20 %, misalnya anggur. Golongan C dengan kadar 20,55 %, misalnya wiski dan brendi.

Minuman beralkohol dibuat dari proses fermentasi karbohidrat (pati) melalui 3 (tiga) tahapan, yaitu : (1) pembuatan larutan nutrien, (2) fermentasi, (3) destilasi etanol. Adapun bahan-bahan yang mengandung gula tinggi, tidak memerlukan perlakuan pendahuluan yang berbeda dengan bahan yang berasal dari bahan pati dan selulosa, yang memerlukan penambahan asam (perlakuan kimia) dan penambahan enzim untuk menghidrolisisnya menjadi senyawa yang lebih sederhana.

Dalam dunia kimia, farmasi dan kedokteran, etanol banyak digunakan diantaranya :

- a. Sebagai pelarut. Sesudah air, alkohol merupakan pelarut yang paling bermanfaat dalam farmasi. Digunakan sebagai pelarut utama untuk banyak senyawa organik (Ansel, 1989:313,606).

- b. Sebagai bakterisida (pembasmi bakteri). Etanol 60-80 % berkhasiat sebagai bakterisida yang kuat dan cepat terhadap bakteri-bakteri. Penggunaannya adalah digosokkan pada kulit lebih kurang 2 menit untuk mendapat efek maksimal. Tapi alkohol tidak bisa memusnahkan spora (Tjay & Rahardja, 1986:170; Mutschler, 1991:612).
- c. Sebagai alkohol penggosok. Alkohol penggosok ini mengandung sekitar 70 % v/v, dan sisanya air dan bahan lainnya. Digunakan sebagai rubefacient pada pemakaian luar dan gosokan untuk menghilangkan rasa sakit pada pasien yang terbaring lama (Ansel, 1989:537).
- d. Sebagai germisida alat-alat (Ansel, 1987:537).
- e. Sebagai pembersih kulit sebelum injeksi (Ansel, 1987:537).

Dalam banyak kasus, keduanya identik. Namun tidak dalam pembentukan *Drug Delivery System* terutama dalam pembuatan transferosom yang memerlukan etanol. Sesungguhnya yang dimaksud dengan *khamar* di dalam Islam itu tidak selalu merujuk pada alkohol. Yang disebut *khamar* adalah segala sesuatu minuman dan makanan yang bisa menyebabkan mabuk. Perlu diingat bahwa alkohol hanyalah salah satu bentuk zat kimia.

*Khamr* dalam pengertian bahasa Arab (makna lughawi) berarti 'menutupi'. Disebut sebagai khamr, karena sifatnya bisa menutupi akal. Sedangkan menurut pengertian 'urfi (menurut adat kebiasaan) pada masa Nabi SAW, khamr adalah apa yang bisa menutupi akal yang terbuat dari perasan anggur (Asy-Syaukani, Nailul Authar, IV/57).

Sedangkan dalam pengertian syara', khamr adalah setiap minuman yang memabukkan (kullu syaraabin muskirin). Jadi khamr tidak terbatas dari bahan anggur saja, tetapi semua minuman yang memabukkan, baik dari bahan anggur maupun lainnya. Pengertian ini diambil berdasarkan beberapa hadits Nabi saw. Di antaranya adalah hadits dari Nu'man bin Basyir RA bahwa Rasulullah saw bersabda yang artinya adalah:

*“Sesungguhnya dari biji gandum itu terbuat khamr, dari jewawut itu terbuat khamr, dari kismis terbuat khamr, dari kurma terbuat khamr, dan dari madu terbuat khamr”* (HR Jama'ah, kecuali An-Nasa'i).

Pada dasarnya segala bentuk pengobatan dibolehkan, kecuali jika mengandung hal-hal yang najis atau yang diharamkan syariah. Untuk obat-obatan yang mengandung alkohol, selama kandungannya tidak banyak serta tidak memabukkan, maka hukumnya boleh. Adapun dasar dari penetapan hukum ini menurut DR. Ahmad Zain An Najah, MA dalam karyanya “Hukum Mengonsumsi Obat yang Mengandung Alkohol” adalah sebagai berikut:

- a. **Pertama**, bahwa yang menjadi *'illah* (alasan) pengharaman khamr adalah karena memabukkan. Jika faktor ini hilang, haramnya pun hilang.
- b. **Kedua**, unsur alkohol dalam obat tersebut sudah hancur menjadi satu dengan materi lain, sehingga ciri fisiknya menjadi hilang secara nyata. Para ulama menyebutnya dengan istilah *Istihlak*, yaitu bercampurnya benda najis atau haram dengan benda lainnya yang suci atau halal yang jumlahnya lebih banyak sehingga menghilangkan sifat najis dan keharaman benda yang najis tersebut.

Hal ini sama dengan setetes air kencing bercampur dengan air yang sangat banyak, air itu tetap suci dan menyucikan selama tidak ada pengaruh dari air kencing tersebut.

- c. **Ketiga**, dalam suatu hadits disebutkan bahwa Rasulullah *Shallallahu 'Alaihi Wasallam* bersabda,

*"Sesuatu yang apabila banyaknya memabukkan, maka diminum sedikit darinya dinilai haram."* (Hadits Shahih Riwayat Abu Dawud, Tirmidzi, dan Ibnu Majah).

Maksud dari hadits tersebut adalah apabila sesuatu yang jika diminum dalam jumlah banyak bisa memabukkan, maka sesuatu tersebut haram walaupun dikonsumsi dalam jumlah sedikit. Seperti khamr jika diminum dalam jumlah yang banyak akan memabukkan, maka setetes khamr murni (tanpa campuran) diharamkan untuk diminum, walaupun jumlahnya sedikit dan tidak memabukkan.

Lain halnya dengan air dalam satu bejana dan diberi setetes khamr yang tidak mempengaruhi air tersebut, baik dari segi warna, rasa, maupun sifat, dan dia tidak memabukkan, maka minum air yang ada campuran setetes khamr itu dibolehkan.

Adapun perbedaan antara keduanya: Setetes khamr yang pertama haram karena murni khamr; dan seseorang jika mengonsumsi setetes khamr tersebut dikatakan dia minum khamr. Adapun setetes khamr kedua adalah tidak haram, karena sudah dicampur dengan zat lain yang suci dan halal. Dan seseorang jika minum air dalam bejana yang ada campuran setetes khamr, akan dikatakan dia minum air dari

bejana dan tidak dikatakan dia minum khamr dari bejana. Hukum ini berlaku bagi obat yang ada campuran dengan alkohol.

- d. **Keempat**, bahwa alkohol tidaklah identik dengan khamr. Tidak setiap khamr itu alkohol, karena ada zat-zat lain yang memabukkan selain alkohol. Begitu juga sebaliknya, tidak setiap alkohol itu khamr. Menurut sebagian kalangan bahwa jenis alkohol yang bisa memabukkan adalah jenis etil atau etanol. Begitu juga khamr yang diharamkan pada zaman Nabi *Shallallahu 'Alaihi Wasallan* bukanlah alkohol, tapi jenis lain.
- e. **Kelima**, menurut sebagian ulama bahwa khamr tidaklah najis secara lahir, tapi najis secara maknawi. Artinya, bukanlah termasuk benda najis seperti benda-benda lainnya secara umum. Sehingga alkohol boleh dipakai untuk pengobatan luar.
- f. **Keenam**, suatu minuman atau makanan dikatakan memabukkan jika memenuhi dua kriteria:
  - 1) *Pertama*, minuman atau makanan tersebut menghilangkan atau menutupi akal.
  - 2) *Kedua*, yang meminum atau memakannya merasakan 'nikmat' ketika mengonsumsi makanan atau minuman tersebut, bahkan menikmatinya serta merasakan senang dan gembira yang tiada taranya. Banyak orang sering menyebutnya dengan "fly", seakan-akan dia sedang terbang jauh di angkasa luar, makanya kegembiraan akibat mabuk ini tidak terkontrol. Dan sering kita dapatkan orang yang mabuk tidak karuan ketika berbicara, dan dia sendiri tidak menyadari yang dia katakan.

## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. Hasil Pengamatan

##### 1. Pembuatan Kurva Baku Propranolol HCl

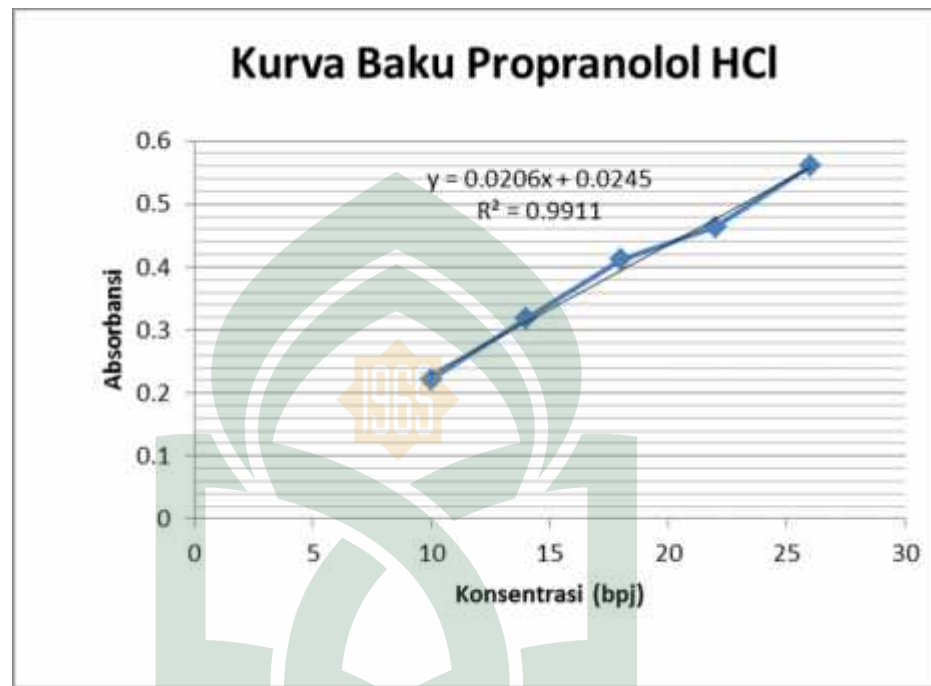
Pembuatan kurva baku Propranolol HCl dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV-VIS dengan panjang gelombang maksimum 290 nm. Kurva baku Propranolol menunjukkan hubungan linear antara absorbansi (y) dan konsentrasi Propranolol HCl (x) dalam pelarut PBS (*Phosphate Buffer Saline*) pH 6,4. Dengan absorbansi Propranolol HCl pada beberapa konsentrasi sebagai berikut :

Tabel 3. Absorbansi Propranolol HCl pada beberapa konsentrasi

Konsentrasi (bpj)	Absorbansi
10	0.221
14	0.318
18	0.412
22	0.463
26	0.560



Persamaan regresi linear kurva baku Propranolol HCl memberikan nilai  $R^2 = 0,991$  dengan persamaan sebagai berikut :



Gambar 10. Kurva Baku Propranolol HCl

## 2. Penjerapan Obat dalam Transfersom

Tabel 4. Penjerapan obat dalam Transfersom

Formula	Propranolol HCl (%)	Forfatidilkolin (%)	Span 80 (%)	Penjerapan (%)
T 1	0,05	1,25	10	67.73
T 2	0,05	1,50	10	68.26
T 3	0,05	1,75	10	62.76
T 4	0,05	2,00	10	55.70

T 5	0,05	2,25	10	47.50
T 6	0,05	2,50	10	31.80

### 3. Karakterisasi Transferosom

Transferosom yang dihasilkan memiliki ukuran 2,4  $\mu\text{m}$  sampai 28,8  $\mu\text{m}$ . Sedangkan bentuknya adalah Multilamellar Vesicles (MLV) dan Multivesicular Vesicles (MVV).

Tabel 5. Karakterisasi transferosom

Formula	Ukuran ( $\mu\text{m}$ )	Bentuk
T1	9,6 – 28,8	Transferosom dengan gelembung MVV ( <i>Multivesicular vesicles</i> )
T2	2,4 – 28,8	Transferosom dengan gelembung MLV ( <i>Multilamellar vesicles</i> )
T3	12,0 – 24,0	Transferosom dengan gelembung MLV ( <i>Multilamellar vesicles</i> )
T4	4,8 – 19,2	Transferosom dengan gelembung MLV ( <i>Multilamellar vesicles</i> )
T5	4,8 – 26,4	Transferosom dengan gelembung MVV ( <i>Multivesicular vesicles</i> )
T6	2,4 – 24,0	Transferosom dengan gelembung MLV ( <i>Multilamellar vesicles</i> )

### B. Pembahasan

Sistem penghantaran obat secara transdermal merupakan salah satu inovasi teknologi dalam sistem penghantaran obat modern untuk mengatasi problema bioavailabilitas obat tersebut jika diberikan melalui jalur lain seperti

oral, dimana salah satu bentuk sistem penghantarnya yaitu transferosom (Gaur, dkk, 2009: 18). Dalam hal ini Islam memandang ilmu pengetahuan dan teknologi pengobatan sebagai cabang dari ilmu pengetahuan untuk memahami secara ilmiah dari cara pengobatan dengan memperhatikan bagaimana cara seseorang untuk merancang suatu obat yang lebih baik digunakan bagi manusia dengan meminimalkan kerugian yang ditimbulkan. Hal ini disebutkan dalam Firman Allah swt., dalam surah Al-Baqarah (2) : 269.

يُؤْتِي الْحِكْمَةَ مَنْ يَشَاءُ ۚ وَمَنْ يُؤْتَ الْحِكْمَةَ فَقَدْ أُوتِيَ خَيْرًا كَثِيرًا  
وَمَا يَذْكُرُ إِلَّا أُولَئِ الَّذِينَ آَلَلْبِ

Terjemahnya :

*Allah menganugerahkan Al Hikmah (kefahaman yang dalam tentang Al-Quran dan As Sunnah) kepada siapa yang dikehendaki-Nya. dan Barangsiapa yang dianugerahi hikmah, ia benar-benar telah dianugerahi karunia yang banyak. dan hanya orang-orang yang berakallah yang dapat mengambil pelajaran (dari firman Allah) (Departemen Agama RI, 1971 : 67).*

Dalam hal ini seseorang yang memiliki hikmah dalam pengobatan harus mampu mengetahui teknologi pengobatan seperti pada pengobatan dengan menggunakan sistem penghantaran obat ke dalam tubuh yang berukuran sangat kecil. Pengembangan sistem penghantaran obat ini untuk memberikan kenyamanan dalam penggunaan dan meminimalkan efek merugikan yang dapat ditimbulkan.

Transferosom diperkenalkan sebagai penghantar obat transdermal yang efektif menghantar berbagai jenis obat yang memiliki berat molekul rendah

maupun tinggi, bersifat hidrofilik dan lipofilik. Transfersom dapat menembus stratum korneum secara utuh dan spontan yaitu pada dua rute lipid intraseluler yang berbeda. Rute pertama yaitu rute *trans-seluler* merupakan rute yang memiliki jalur terpendek karena rute ini akan langsung melewati bagian kulit yang bersifat lemak maupun yang bersifat air karena transfersom ini memiliki dua sisi yang bersifat polar (larut air) dan nonpolar (larut lemak) sehingga dapat langsung menyesuaikan diri dengan keadaan yang terdapat di kulit. Sedangkan rute kedua yaitu rute interseluler dimana rute ini obat hanya melintasi celah-celah sel yang bagian larut air. Oleh karena itu, transfersom ini mengatasi sulitnya obat berpenetrasi di kulit dengan cara mempersempit diri untuk melewati intraselular stratum korneum (Walve, 2011 : 207).

Pada pembuatan transfersom ini menggunakan metode hidrasi lapis tipis karena metode ini selain pembuatannya yang mudah juga mampu menjerap lebih banyak obat jika dibandingkan dengan metode pembuatan yang lain seperti *hand shaking* dan injeksi eter (Bhaskaran, *et al*, 2009 : 27).

Dalam pembuatan vesikel transfersom digunakan fosfatidilkolin, span 80 yang dilarutkan dalam etanol. Transfersom merupakan vesikel yang terdiri dari fosfolipid sebagai bahan utama dan surfaktan 10-25% serta 3-10% etanol (Kulkarni, dkk. 2011: 737). Setiap formulasi dibuat sebanyak 3 replikasi, hal ini bertujuan untuk mendapatkan data yang lebih akurat. Kemampuan menjerap obat tergantung pada tiga bahan utama yaitu etanol, span 80, dan fosfatidilkolin. Tetapi dalam formulasi kali ini fosfatidilkolin dibuat dalam berbagai konsentrasi dan lainnya tetap. Ingin dilihat pada konsentrasi yang mana fosfatidilkolin dapat menjerap propranolol HCl secara optimal.

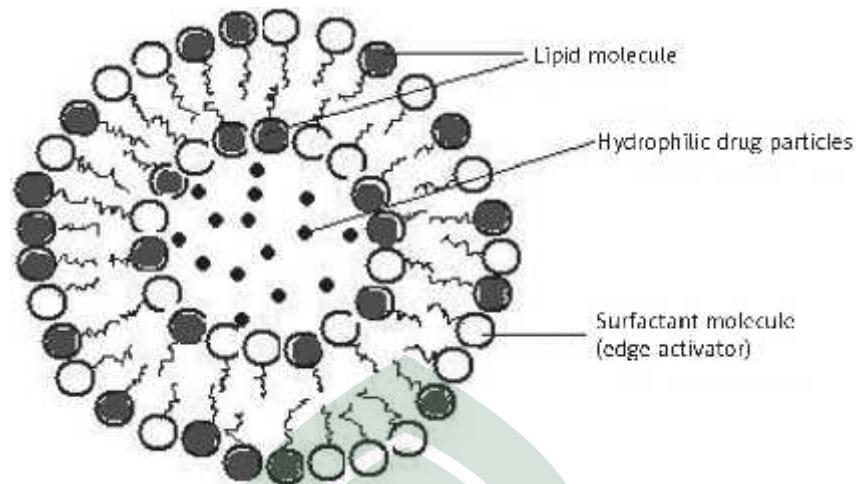
Fosfatidilkolin merupakan komponen utama pembentuk gelembung (*vesicles*) pada transferosom, dimana gelembung inilah yang akan menjerap obat. Dalam penelitian ini digunakan variasi konsentrasi fosfatidilkolin mulai dari 1.25% sampai 2.5%. Hal ini dilakukan untuk mendapatkan konsentrasi fosfatidilkolin yang menjerap propranolol HCl secara optimal. Fosfolipid ini akan membentuk gelembung tertutup. Mereka dapat menggabungkan diri dan membentuk beberapa struktur, termasuk misel dan liposom.

Salah satu komposisi dari transferosom adalah surfaktan dimana surfaktan yang digunakan adalah span 80 yang merupakan surfaktan nonionik. Konsentrasi 10% yang diharapkan dengan konsentrasi tersebut dapat membentuk gelembung lapis ganda (Leekumjorn, 2004: 10).

Dalam pembuatan transferosom semua komponen harus larut dengan pelarut yang sama. Maka untuk melarutkan propranolol HCl, span 80, dan fosfatidilkolin, dapat digunakan etanol, isopropil alkohol, propilen glikol dan transkutol (Cristina *et al*, 2010). Pelarutan ini dimaksudkan agar terjadi interaksi antara propranolol HCl, span 80, dan fosfatidilkolin. Konsentrasi etanol yang digunakan adalah 10 %, dengan konsentrasi tersebut telah mampu melarutkan propranolol HCl, span 80, dan fosfatidilkolin. Dalam pembuatan transferosom, etanol dimaksudkan selain sebagai pelarut untuk melarutkan semua bahan juga dapat digunakan sebagai peningkat penetrasi pada kulit. Selain berpengaruh dalam penyerapan obat, konsentrasi etanol yang tinggi akan mempengaruhi gelembung. Dengan meningkatnya konsentrasi etanol maka gelembung akan menjadi lebih renggang sehingga obat mudah masuk ke dalam lipid bilayer dan gelembung menjadi lebih lunak dan fleksibel.

Lapis tipis dapat terbentuk dengan bantuan pemanasan pada temperatur transisi span 80 dan fasfatidilkolin yaitu pada suhu 50°C. Temperatur ini diperlukan untuk pembentukan lipid bilayer. Pada temperatur transisi lipid bilayer akan terdisposisi di dinding labu sebagai lapis tipis. Lipid lapis ganda terbentuk karena sifat termodinamika fosfolipid, terjadi transisi struktur lipid lapis ganda dari fasa gel (padat) menjadi fasa kristal cair karena pengaruh perubahan temperatur. Sifat termodinamika yang harus diperhatikan pada fosfolipid adalah fasa transisi dan interaksi molekular dari fosfolipid (Abdasah, 2011: 3).

Hidrasi lapis tipis dihidrasi dengan larutan dapar posfat pH 6,4, dilakukan dengan tujuan untuk pembentukan secara spontan vesikel dan mengoptimalkan penyerapan propranolol HCl. Transferosom secara spontan akan terbentuk saat hidrasi dilakukan, karena masuknya fase air pada lapis tipis akan menyebabkan lipid bilayer akan meleku secara spontan membentuk gelembung dan menjadi renggang sehingga obat yang terlarut dapat masuk ke vesikel hingga penyerapan obat optimal. Lapis tipis yang melekat berbentuk lapisan-lapisan yang melekat pada dinding labu yang ketika dihidrasi dengan sejumlah cairan penghidrasi lapis tipis tersebut mengembang dan segera menutup membentuk gelembung. Dengan mengembangnya vesikel maka obat yang masih berada di luar akan berdifusi masuk ke dalam vesikel dan terdifusi pada bagian bilayernya. Propranolol HCl yang bersifat hidrofilik akan terjerap ke dalam transferosom dan terdistribusi pada lapisan hidrofilik dan masuk ke dalam inti transferosom (*core*).



Gambar 11. Struktur Transfersom (Combath, dkk., 2012 : 74)

Ukuran dan bentuk transfersom sangat berpengaruh dalam proses distribusi dan absorpsinya ke dalam tubuh khususnya sampainya obat pada sirkulasi hingga sisi reseptor. Oleh karena itu, pertimbangan bentuk dan ukuran transfersom yang terbentuk harus menjadi dasar dalam proses pembuatan transfersom dengan penjerapan obat yang optimal. Pada penelitian ini bentuk transfersom yang diperoleh yaitu MLV (Multilamellar Vesicles) dan MVV (Multivesicular Vesicles). MLV (Multilamellar Vesicles) yang terdiri dari beberapa lapisan transfersom, bentuk multilamellar ini akan membantu ketersediaan obat yang lama (*prolong action*) karena obat akan dilepas dengan penghantatan obat (transfersom) dengan cara berdifusi masuk ke sirkulasi sistemik. Sedangkan MVV (Multivesicular Vesicles) yang dalam satu bulatan transfersom terdapat beberapa vesikel di dalam transfersom yang akan membantu ketersediaan obat yang lama dan jumlah obat yang terjerap akan bertambah. Ukuran transfersom yang diperoleh terbesar adalah 28,8  $\mu\text{m}$  dan terkecil 2,4  $\mu\text{m}$  dengan bentuknya yang elastis tidak kaku yang memungkinkan

gelembung ini dapat melewati pori kulit (transappendageal) dan menembus sel-sel stratum korneum yang dikelilingi lipid (transepidermal).

Hasil pengukuran kadar propranolol HCl yang terjerap dalam transferosom menunjukkan bahwa peningkatan fosfatidilkolin yang digunakan tidak menunjukkan peningkatan penyerapan propranolol HCl. Konsentrasi fosfatidilkolin 1.25%, 1.5%, 1.75%, 2.0%, 2.25%, 2.5% berturut-turut dapat menyerap propranolol HCl sebesar 67,73%, 68,26%, 62,76%, 55,70%, 47,50%, dan 31,80%. Untuk suatu sistem penghantaran obat seperti transferosom kemampuan menyerap obat yang tinggi dengan konsentrasi lipid penyusun yang rendah adalah lebih baik, karena akan membentuk vesikel dengan ukuran yang lebih kecil yaitu dengan ukuran 2,4  $\mu\text{m}$  sehingga memungkinkan absorpsi lintas membran yang lebih baik. Hal ini tergantung dari berapa banyak obat yang bisa masuk ke dalam vesikel yang terbentuk sesuai dengan ukuran vesikel transferosom tersebut. Ukuran transferosom ditentukan oleh besarnya konsentrasi fosfolipid dan metode dekstrusi yang digunakan. Tingkat optimal obat yang terjerap di dalam transferosom ditentukan oleh seberapa kecil ukuran transferosom yang terbentuk dan besarnya obat yang terjerap. Semakin kecil ukuran dari gelembung transferosom maka akan semakin besar pula persen penyerapannya. Pada penelitian ini, konsentrasi fosfatidilkolin 1,5%, etanol 10% dan span 80 10% memberikan penyerapan optimal propranolol HCl sebesar 68,26%. Hal ini dapat disebabkan oleh konsentrasi fosfatidilkolin yang sangat sesuai dengan konsentrasi etanol dan span 80, dimana pada konsentrasi 1,5% fosfatidilkolin mampu membentuk gelembung yang baik sehingga dapat menyerap propranolol HCl secara optimal.



## **BAB V**

### **PENUTUP**

#### **A. Kesimpulan**

1. Sistem penghantaran obat transferosom yang terbentuk dari fosfatidilkolin, span 80 dan etanol menjerap propranolol HCl dengan penyerapan optimal sebesar 68,26 % pada penggunaan fosfatidilkolin 1,5%.
2. Transferosom yang terbentuk memperlihatkan bentuk Multilamellar Vesicles (MLV) dan Multivesicular Vesicles (MVV) dengan ukuran berkisar 2,4  $\mu\text{m}$  sampai 28,8  $\mu\text{m}$ .

#### **B. Saran**

Perlu dilakukan penelitian bioavailabilitas transferosom propranolol HCl dalam bentuk sediaan transdermal secara in vitro dan in vivo.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdassah, Marlin. 2011. *Liposom Sebagai Sistem Penghantar Obat Kanker*, FMIPA UNPAD: Sumedang. Hal.1-5.
- A.G, Gilman,. 2008. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basic of Therapeutics*. EGC: Jakarta.
- Ansel, Howard C. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi. Edisi IV*. UI Press: Jakarta. 313,606, 537.
- Ashok Katdare, 2006. *Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology, and Drug Delivery Systems*. Taylor & Francis Group, LLC: New York, London. Hal.167-9.
- Bhaskaran, Shyamala., P.K. Lakshmi., 2009, *Comparative Evaluation of Niosome Formulations Prepared by Different Techniques*, Acta Pharmaceutica Scientia, 51: 27-32
- Blazek-Welsh. A.I., Rhodes, D.G.,2001, *Maltodekstrin Based Proniosomes*. AAPS Pharm. Sci., 1-3
- Chapman SJ, Walsh A. 1998. *Arch. Dermatol Res*. Tanpa penerbit : Tanpa alamat terbit. 304-320.
- Daud, H Muhammad 2003. *Pendidikan Agama Islam Edisi 1 Cetakan 3*, Jakarta :Raja Grafindo Persada.
- Departemen Agama RI. 1971. *Al-Qur'an dan Terjemahnya*. Depag : Bandung
- Dinesh, L, Dhamecha, dkk. 2009. *Drug Vehicle Based Approaches of Penetration Enhancement*. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Vol. 1: India. p.30-1.
- Dinu, Cristina. 2010. *Elastic Vesicles as Drugs Carriers Through The Skin Farmacia Vol.58*.128-135.
- Dirjen POM. 1979. *Farmakope Indonesia Edisi VI*. Departemen Kesehatan: Jakarta.
- Fry DW, White JC, Goldman ID. 1978. *Rapid Separation of Low Molecular Weight Solutes From Liposomes Without Dilution*. Journal of Analytical Biochemistry: -. Hal.809-815.
- Gompper G and Kroll. 1995. *DM: Driven Transport Of Fluid Vesicles Through Narrow Pores Physical Reviews E.52*. Tanpa penerbit : tanpa tempat terbit. Hal. 4198-4211.
- Gennaro, Alfonso, R. 2000. *Remington : The Sciences and Practice of Pharmacy, Edisi 20*. Philadelphia College of Pharmacy & Science.326-329.
- HerniKusantati, PipinTresnaPrihatin, WinwinWiana. 2008. *Tata KecantikanKulit*. DepartemenPendidikanNasional: Jakarta. Hal. 57, 58, 59, 61, 66.

- Kumar, R. 2010. *Ethosomes : Novel Vesicular Carriers In Transdermal Drugs Delivery*. Journal of Global Pharma Technology. 2(6): 1-7.
- MUI. Hukum Alkohol dalam Minuman. Available from: [www.mui.or.id](http://www.mui.or.id). Accessed 2011.
- Al-Mustanier, Ahmad Labib. Tanpa Tahun. Hukum Seputar Khamr. [www.islamuda.com](http://www.islamuda.com).
- Mutscher, Ernst. 1991. *Dinamika Obat*. Bandung : Penerbit ITB. 162, 750.
- Myers, Drew. 1946. *Surfactant Science and technology*. Wiley Intersciences : New Jersey-Canada. Hal. 69-73.
- Price dan Sylvia Anderson. 1995. *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. Jakarta : EGC. 1260-1261.
- P. K. Gaur, S. Mishra, S. Purohit, K. Dave. 2009. *Transdermal Drug Delivery System: A Review*. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. 18-19.
- P. R. Kulkarni, dkk. 2011. *Transfersomes: An Emerging Tool For Transdermal Drug Delivery*. Department Of Pharmaceutical Sciences : India. Hal. 737.
- Reviere, J.E, 2006, *Dermal Absorption Models in Toxicology and Pharmacology*, Taylor and Francis Group, New York.
- Rowe C, Raymond. 2009. *Handbook Of Pharmaceutical Excipient* Edisi VI. Pharmaceutical Press: London. Hal. 17, 494, 501, 675.
- Shihab, Quraish, M. 2002. *Tafsir Al-Misbah: pesan, kesan dan keserasian al-Qur'an Volume 5*. Jakarta : Lentera Hati. Hal 438-439.
- Sri Utami. 2011. *Larutan Buffer*. Tanpa penerbit: Tanpa tempat terbit. Hal. 2.
- Sukamdiyah, Mita. 2011. *Pembuatan Niosom Berbasis Maltodextrin DE 5-10 dari Pati Beras (Amylum Oryzae)*. Universitas Islam Indonesia: Yogyakarta. Hal. 1-2, 6-8, 12-13.
- Sulistia G. Ganiswarna. 1995. *Farmakologi dan Terapi* Edisi 4. Gaya Baru : Jakarta. Hal. 467.
- Sweetman, Sean C. 2009. *Martindale The Complete Drugs*, Edisi 36. Pharmaceutical Press. London. Hal. 2119.
- Tahir, Iqmal. 2009. *Komparasi Nilai Koefisien Partisi Teoritik Berbagai Senyawa Obat dengan Metoda Hancsh-Leo, Metoda Rekker dan Penggunaan Program C log P*. Jurnal Purifikasi, Vol. 5 hal. 150- 155.
- Tjay, Tan Hoan & Kirana Rahardja. 1986. *Obat-Obat Penting : Khasiat, Penggunaan, dan Efek- Efek Sampingnya*. Edisi IV. Hal. 170.
- Tri, Novianty. 2008. *Pengaruh Formulasi Sediaan Losio*. FMIPA UI. Jakarta. hal 12-13.

Walve J.R. 2011.*Transfersomes: A Surrogated Carrier For Transdermal Drug Delivery System*. Quality Assurance Department of P.S.G.V.P.Mandal's College of Pharmacy, Shahada.pp. 205-8.

Yahya, Harun. 2004. *Al-quran dan Sains*. Penerbit Dzikra. Bandung.

